

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

67374

KOLLAGÉN-INHIBITOR
SANKYO COMPANY LTD., Tokió, Japán

A bejelentés napja: 1994. 05. 06.

Elsőbbsége: 1991. 11. 08 (3-292884) Japán

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/JP92/01420

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/09097

KIVONAT

A találmány az új (1) általános képletű vegyületekre, és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és a vegyületeknek a szerves kémiából jól ismert módszerekkel való előállítására vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek inhibítáló hatásúak a IV. típusú kollagenázzal szemben és így inhibitorként hasznosíthatók a rák terjedése, a rák metasztázisa és angiogenezis vonatkozásában.

Az (1) általános képletben

R^1 jelentése $-OR^3$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport), $-NR^4R^5$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy alkil- vagy alkoxycsoportot jelent), $-NHCH(R^6)COR^7$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^7 jelentése alkilcsoport), $-NHCH(R^6)COOR^8$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése a korábban megadott és R^8 jelentése alkilcsoport) vagy $-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése a

korábban megadott, míg R^9 és R^{10} azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent vagy $-NR^9R^{10}$ együttesen heterociklusos gyűrűs csoportot jelent); és

R^2 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy aralkilcsoport.

Handwritten signature

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

4 2 0 / 9 4

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

Nu06 0970 037/04
A61K 31/10

KOLLAGÉN-INHIBITOR ELJÁRÁS HEPATITIS-B VIRUSZ-KARCIOMOK KEZELÉSÉNEK
É S EREKET TARTALMAZÓ SZERKEZETEK SZÁLLÍTÁSÁRA
SANKYO COMPANY LTD., Tokió, Japán

Feltalálók:

SUGIMURA Yukio, Tokió

TAMAKI, Kazuhiko, Tokió,

KOBAYASHI, Tomovo, Tokió,

TANZAWA, Kazuhiko Tokió, Japán

A bejelentés napja: 1994. 05. 06.

Elsőbbsége: 1991. 11. 08 (3-292884) Japán

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/JP92/01420

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/09097

A találmány új, kiváló kollagenáz-gátló hatású piperazin-karbonsav-származékokra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint az új vegyületek előállítására vonatkozik.

A kollagenáz lebontja a kollagént, amely a kötőszövetek fő alkotóinak egyike. A kollagenázok közül a IV. típusú kollagenázok a IV. típusú kollagént bontják, amely a szubepiteliális hártya fő komponense. Ismeretes, hogy a IV. típusú kollagenázok aktivitása megnő a rákos növekedéssel kísért érnövekedés, valamint a rák terjedése és metasztázis idején, továbbá, hogy ezek az enzimek fontos szerepet játszanak a szubepiteliális hártya lebomlásában [Stetler-Stevenson, W. G.: Cancer and Metastasis Reviews, 9. kötet, 289-303 (1990)]. Így tehát értelemszerűen egy kollagenáz-inhibitor hasznosítható lehet az említett megbetegedések megelőzésére és kezelésére.

Napjainkig ismertté váltak kollagenáz-gátló hatású, alacsony molekulatömegű anyagok, beleértve a merkaptocsoportot tartalmazó peptideket [Gray, R. D., Hossain, H. S. és Spatola, A. F.: Biochemical and Biophysical Research Communications, 101 (4) 1251-1258 (1981); Vencil, C. F., Rasnick, D., Crumley, K. V., Nishino, N. és Powers, J. C.: Biochemistry, 24 3149-3157 (1985)]; karboxilcsoportot tartalmazó peptideket [Delaisse, J-M., Eeckhout, Y., Sear, C., Gallo-way, A., McCullagh, K. és Vaes, G.: Biochemical and Biophysical Research Communications, 133, 483-490 (1985)]; benzil-oxi-karbonil-propil-leucil-glicil-hidroxámsavat [Moore, W.

M. és Spilburg, C. A.: Biochemical and Biophysical Research Communications, 136, 390-395 (1986)]; és hidroxilamin-származékokat (Hei No. 1-160997 számú J.P. közrebocsátási irat). Ismertetésre került továbbá a IV. típusú kollagenázok vonatkozásában viszonylag specifikus inhibitorként az SC 44463 jelzésű anyag [Reich, R., Thompson, E. W., Iwamoto, Y., Martin, G. R., Deason, J. R., Fuller, G. C. és Miskin, R.: Cancer Research, 48, 3307-3312 (1988)]. Állatkísérletekben az SC 44463 bizonyítottan gátló hatású rák-metasztázisra. A fentiekben említett vegyületek azonban szintetikus vegyületek, és még nem kerültek gyakorlati felhasználásra.

Fehérje típusú kollagenáz-inhibitorként ismertté vált másrészt a metalloproteináz szövetinhibitora (TIMP) és ezzel rokon anyagok. Lehetővé válik majd TIMP előállítása nagy mennyiségekben rekombinált DNA technológiával, azonban még nem került gyakorlati alkalmazásra [Docherty, A. J. P., Lyons, A., Smith, B. J., Wright, E. M., Stephens, P. E., Harris, T. H. R., Murghy, G. és Reynolds, J. J.: "Sequence of human tissue inhibitor of metalloproteinases and its identity to erythroid-potentiating activity; Nature, 318, 66-69 (1985)].

Actinomiceteszek szűrletéből elkülönítésre került actinonin néven egy hidroxilamino-szubsztituált 2-pentil-boros-tyánkósav-szerkezetű vegyület. Ez a vegyület a szakirodalom szerint képes kis koncentrációkban az aminopeptidáz M gátlására [Umezawa, H., Aoyagi, T., Zanaka, Z., Suda, T., Okuyama, A., Naganawa, H., Hamada, M. és Takeuchi, T.: Antibio-

tics, 38, 1629-1630 (1985)]; nem vizsgálták azonban, hogy ez a vegyület képes-e gátolni IV. típusú kollagenázokat.

A Hei 3-157372 számú JP közrebocsátási iratból ismert, hogy elkülönítésre került a Streptomyces nemzetségbe tartozó törzsből a (II) képlettel jellemzett kémiai szerkezetű természetes anyag, amelynek antibakteriális és kollagenáz-gátló hatása van.

Ugyanakkor a HEI 3-53891 számú JP közrebocsátási iratból ismertté vált a (III) képletű vegyület, melynek ugyan van antibakteriális hatása, nem tesznek azonban említést a IV. típusú kollagenázok vonatkozásában gátló hatásáról.

Célul tűztük ki a IV. típusú kollagenázokkal szemben jobb gátló hatású származékok kidolgozását. Kutatásaink eredményeképpen sikerült előállítanunk olyan új matlystatin-származékokat, amelyek a IV. típusú kollagenázokkal szemben kiváló gátló hatást mutatnak, továbbá amelyek inhibitorként hasznosíthatók a rák terjedése, a rák metasztázisa és angiogenezis vonatkozásában is.

A találmány szerinti vegyületek a (1) általános képlettel jellemezhetők. Ebben a képletben

R^1 jelentése $-OR^3$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport), $-NR^4R^5$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportot jelent), $-NHCH(R^6)COR^7$ általános képletű csoport (ebben

a képletben R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^7 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport), $-NHCH(R^6)COOR^8$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése a korábban megadott és R^8 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport) vagy $-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése a korábban megadott, míg R^9 és R^{10} azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, vagy $-NR^9R^{10}$ együttesen heterociklusos gyűrűs csoportot jelent); és

R^2 jelentése hidrogénatom, 3-16 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy olyan aralkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált fenilcsoportból és 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportból áll.

A találmány oltalmi köréből azonban ki vannak zárva azok az (1) általános képletű vegyületek, amelyeknél R^1 jelentése $-NHCH(R^{6a})COR^{7a}$ általános képletű csoport (mely képletben az R^{6a} és R^{7a} kombináció izobutil- és metilcsoportot vagy etil- és szek-butilcsoportot jelent) és R^2 jelentése pentilcsoport.

Visszatérve a fenti (1) általános képletű helyettesítőire, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentésében az alkilcsoport, továbbá R^4 és R^5 jelentésében az alkoxics csoport alkilrésze, végül R^2 jelentésében az aralkilcsoport alkilrésze olyan, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet, amelyre példaképpen a metil-,

etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butyl- vagy terc-butylcsoportot említhetjük; míg R^6 jelentésében előnyösen példaképpen a metil-, izopropil-, izobutil- vagy szek-butylcsoportot említhetjük, végül a többi R helyettesítő vonatkozásában előnyösen a metil- vagy etilcsoportot.

Ha az (1) általános képletben R^2 jelentése aralkilcsoport, akkor a fenilrész helyettesítőire példaképpen alkilcsoportokat, így például metil- vagy etilcsoportot; alkoxycsoportokat, például metoxi- vagy etoxycsoportot; és halogénatomokat, például klór- vagy brómatomot említhetjük.

Az (1) általános képletben ha R^2 jelentése aralkilcsoport, akkor az ilyen teljes aralkilcsoportra előnyös példaként a helyettesítetlen benzil- vagy fenetilcsoportot említhetjük.

Ha az (1) általános képletben R^1 jelentése $-NR^9R^{10}$ általános képlettel jellemezhető heterociklusos gyűrűs csoport, akkor az ilyen heterociklusos gyűrűs csoportokra példaképpen megemlíthetünk nitrogéntartalmú heterociklusos csoportokat, például a pirrolidin-1-il-, imidazolin-1-il-, pirazolidin-1-il-, pirazol-1-il-, piperidino-, piperazin-1-il- és a morfolinocsoportot, előnyösen a pirrolidin-1-il-, piperidino- és a morfolinocsoportot.

Ha az (1) általános képletben R^2 jelentése 3-16 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, akkor ez a csoport egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, például a következő csoportok valamelyike lehet: n-propil-, izopropil-, n-butil-, izo-

butil-, szek-butil-, terc-butil-, n-pentil-, izopentil-, 2-metil-butil-, neopentil-, 1-etil-propil-, n-hexil-, 4-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 1-metil-pentil-, 3,3-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 2-etil-butil-, n-heptil-, 1-metil-hexil-, 2-metil-hexil-, 3-metil-hexil-, 4-metil-hexil-, 5-metil-hexil-, 1-propil-butil-, 4,4-dimetil-pentil-, n-oktil-, 1-metil-heptil-, 2-metil-heptil-, 3-metil-heptil-, 4-metil-heptil-, 5-metil-heptil-, 6-metil-heptil-, 1-propil-pentil-, 2-etil-hexil-, 5,5-dimetil-hexil-, n-nonil-, 3-metil-oktil-, 4-metil-oktil-, 5-metil-oktil-, 6-metil-oktil-, 1-propil-hexil-, 2-etil-heptil-, 6,6-dimetil-heptil-, n-decil-, 1-metil-nonil-, 3-metil-nonil-, 8-metil-nonil-, 3-etil-oktil-, 3,7-dimetil-oktil-, 7,7-dimetil-oktil-, undecil-, 4,8-dimetil-nonil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil-, pentadecil-, 3,7,11-trimetil-dodecil-, hexadecil-, 4,8,12-trimetil-tridecil-, 1-metil-pentadecil-, 14-metil-pentadecil- vagy 13,13-dimetil-tetradecil-csoport; e csoportok közül előnyösek a 4-12 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok és különösen előnyösek a 6-10 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok.

Előnyösek a következő vegyületcsoportok:

2) R^1 jelentése a következő csoport:

-OR³ (ahol R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport);

$-NR^4R^5$ (ahol R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthat jelent);

$-NHCH(R^6)COR^7$ (ahol R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^7 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport); vagy

$-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$ (ahol R^6 jelentése a korábban megadott, míg R^9 és R^{10} azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, vagy NR^9R^{10} együttesen heterociklusos gyűrűs csoportot jelent); és

R^2 jelentése hidrogénatom, 3-16 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy olyan aralkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált fenilcsoportból és 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportból áll;

3) R^1 jelentése a következő csoportok valamelyike:

$-OR^3$ (ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport);

$-NR^4R^5$ (ahol R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-

csoportot jelent);

$-\text{NHCH}(\text{R}^6)\text{COR}^7$ (ahol R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és R^7 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport); és

R^2 jelentése hidrogénatom, 3-16 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy olyan aralkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált fenilcsoportból és 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportból áll;

4) R^1 jelentése $-\text{NR}^4\text{R}^5$ általános képletű csoport (ahol R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent); és

R^2 jelentése 3-16 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy olyan aralkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált fenilcsoportból és 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó alkilcsoportból áll; és

5) R^1 jelentése $-\text{NR}^4\text{R}^5$ általános képletű csoport (ahol R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent); és

R^2 jelentése 6-10 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

Az (1) általános képletű találmány szerinti vegyületek különböző sztereoizomerek formájában lehetnek az R- és/vagy

S-konfigurációjú aszimmetrikus szénatomok jelenlétére tekintettel. Bár mindezeket az izomereket egyetlen képlettel jellemezzük, szakember számára érthető, hogy a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük nem csak ezen izomerek elegeit, hanem az egyes izomereket is.

A találmány szerinti vegyületekre konkrét példákat sorolunk fel az 1. táblázatban. Szakember számára érthető, hogy ez a felsorolás semmiképpen nem jelenti a találmány oltalmi körének korlátozását.

Az 1. táblázatban használt rövidítések jelentése a következő:

Me: metilcsoport;
Et: etilcsoport;
Pr: propilcsoport;
iPr: izopropilcsoport;
sBu: szek-butilcsoport;
iBu: izobutilcsoport;
Pen: pentilcsoport;
Hex: hexilcsoport;
Hep: heptilcsoport;
Oct: oktilcsoport;
Dec: decilcsoport;
Ph: fenilcsoport;
PhE: fenetilcsoport;
Am: amilcsoport;
Pyrd: pirrolidin-1-ilcsoport;
Imid: imidazolidin-1-ilcsoport;

Pyzr: pirazolidin-1-ilcsoport;

Pyz: pirazolin-1-ilcsoport;

Pipe: piperidinocsoport;

Pipr: piperazin-ilcsoport; és

Mor: morfolinocsoport.

1. Táblázat

Vegyület

A vegyület száma	R ¹	R ²
1	OMe	Pen
2	OMe	iBu
3	OMe	Oct
4	OMe	H
5	OtBu	Pen
6	OtBu	iBu
7	OtBu	Oct
8	OtBu	Hex
9	OtBu	Hep
10	OtBu	Dec
11	OtBu	PhE
12	OtBu	H
13	HNMe	Pen
14	HNMe	iBu
15	HNMe	Oct
16	HNMe	Hex
17	HNMe	Hep
18	HNMe	Dec
19	HNMe	PhE
20	HNMe	Et
21	HNMe	Me
22	HNMe	Pr
23	HNMe	Bu
24	N(Me) ₂	Pen
25	N(Me) ₂	iBu
26	N(Me) ₂	Oct
27	N(Me) ₂	Hex
28	N(Me) ₂	Hep
29	N(Me) ₂	Dec
30	N(Me) ₂	PhE
31	N(Me) ₂	Et

32	N(Me) ₂	H
33	N(Me)OMe	Pen
34	N(Me)OMe	iBu
35	N(Me)OMe	Oct
36	N(Me)OMe	Et
37	N(Me)OMe	H
38	NHOMe	Pen
39	NHOMe	iBu
40	NHOMe	Oct
41	NHOMe	Et
42	NHOMe	H
43	NHPh	Pen
44	NHPh	iBu
45	NHPh	Oct
46	NHPh	Et
47	NHPh	H
48	NHCH ₂ Ph	Pen
49	NHCH ₂ Ph	iBu
50	NHiBu	Pen
51	NHiBu	iBu
52	NHiAm	Pen
53	NHiAm	iBu
54	HNCH(iPr)COEt	Pen
55	HNCH(iPr)COEt	iBu
56	HNCH(iPr)COEt	Oct
57	HNCH(iPr)COEt	Et
58	HNCH(iPr)COEt	H
60	HNCH(iBu)COEt	iBu
61	HNCH(iBu)COEt	Oct
62	HNCH(iBu)COEt	Et
63	HNCH(iBu)COEt	H
64	HNCH(sBu)COEt	iBu
65	HNCH(sBu)COEt	Oct
66	HNCH(sBu)COEt	Et
67	HNCH(sBu)COEt	H
68	HNCH(iPr)COOMe	Pen
69	HNCH(iPr)COOMe	iBu

70	HNCH(iPr)COOMe	Oct
71	HNCH(iPr)COOMe	Et
72	HNCH(iPr)COOMe	H
73	HNCH(iPr)CONHMe	Pen
74	HNCH(iPr)CONHMe	iBu
75	HNCH(iPr)CONHMe	Oct
76	HNCH(iPr)CONHMe	Et
77	HNCH(iPr)CONHMe	H
78	HNCH(iPr)COOtBu	Pen
79	HNCH(iPr)COOtBu	iBu
80	HNCH(iPr)COOtBu	Oct
81	HNCH(iPr)COOtBu	H
82	HNCH(iPr)CON(Me)OMe	Pen
83	HNCH(iPr)CON(Me)OMe	iBu
84	HNCH(iPr)CON(Me)OMe	Oct
85	HNCH(iPr)CON(Me)OMe	H
86	HNCH ₂ COOMe	Pen
87	HNCH ₂ COOMe	iBu
88	HNCH ₂ COOMe	Oct
89	HNCH ₂ CONHMe	Pen
90	HNCH ₂ CONHMe	iBu
91	HNCH ₂ CONHMe	Oct
92	HNCH ₂ CON(Me) ₂	Pen
93	HNCH ₂ CON(Me) ₂	iBu
94	HNCH ₂ CON(Me) ₂	Oct
95	HNCH(Me)COOMe	Pen
96	HNCH(Me)COOMe	iBu
97	HNCH(Me)COOMe	Oct
98	HNCH(Me)CONHMe	Pen
99	HNCH(Me)CONHMe	iBu
100	HNCH(Me)CONHMe	Oct
101	N(Me)CH ₂ COOMe	Pen
102	N(Me)CH ₂ COOMe	iBu
103	N(Me)CH ₂ COOMe	Oct
104	N(Me)CH ₂ CONHMe	Pen
105	N(Me)CH ₂ CONHMe	iBu
106	N(Me)CH ₂ CONHMe	Oct

- 15 -

107	HNCH (Ph) COOMe	Pen
108	HNCH (Ph) COOMe	iBu
109	HNCH (Ph) COOMe	Oct
110	HNCH (Ph) CONHMe	Pen
111	HNCH (Ph) CONHMe	iBu
112	HNCH (Ph) CONHMe	Oct
113	HNCH (CH ₂ Ph) COOMe	Pen
114	HNCH (CH ₂ Ph) COOMe	iBu
115	HNCH (CH ₂ Ph) COOMe	Oct
116	HNCH (CH ₂ Ph) CONHMe	Pen
117	HNCH (CH ₂ Ph) CONHMe	iBu
118	HNCH (CH ₂ Ph) CONHMe	Oct
119	HNCH (iPr) CONH ₂	Pen
120	HNCH (iPr) CONH ₂	iBu
121	HNCH (iPr) CONH ₂	Oct
122	HN-c-Hx	Pen
123	HN-c-Hx	Oct
124	HN-c-Hx	iBu
125	HNCH (CH ₂ OMe) COOMe	Pen
126	HNCH (CH ₂ OMe) COOMe	iBu
127	HNCH (CH ₂ OMe) COOMe	Oct
128	HNCH ₂ CONH ₂	Pen
129	HNCH ₂ CONH ₂	iBu
130	HNCH ₂ CONH ₂	Oct
131	HNMe	H
132	HNMe	H
133	N (Me) OMe	H
134	NHOMe	H
135	NHPh	H
136	Pyrd	Pen
137	Pyrd	iBu
138	Pyrd	Oct
139	Pyrd	Hex
140	Pyrd	Hep
141	Pyrd	Dec
142	Imid	Pen
143	Imid	iBu

- 16 -

144	Imid	Oct
145	Imid	Hex
146	Imid	Hep
147	Imid	Dec
148	Pyzr	Pen
149	Pyzr	iBu
150	Pyzr	Oct
151	Pyzr	Hex
152	Pyzr	Hep
153	Pyzr	Dec
154	Pyz	Pen
155	Pyz	iBu
156	Pyz	Oct
157	Pyz	Hex
158	Pyz	Hep
159	Pyz	Dec
160	Pipe	Pen
161	Pipe	iBu
162	Pipe	Oct
163	Pipe	Hex
164	Pipe	Hep
165	Pipe	Dec
166	Pipr	Pen
167	Pipr	iBu
168	Pipr	Oct
169	Pipr	Hex
170	Pipr	Hep
171	Pipr	Dec
172	Mor	Pen
173	Mor	iBu
174	Mor	Oct
175	Mor	Hex
176	Mor	Hep
177	Mor	Dec

A fenti táblázatban felsorolt vegyületek közül előnyösek a következő sorszámúak: 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19., 23., 24., 25., 26., 27., 28., 29., 30., 33., 34., 35., 54., 55., 56., 60., 61., 62., 64., 65., 66., 67., 68., 69., 73., 74., 82., 83., 86., 87., 88., 89., 90., 91., 95., 101, 104. és 107. Méginkább előnyösek a következő sorszámú vegyületek: 1., 2., 3., 5., 6., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19., 24., 26., 27., 28., 29., 30., 54., 55., 56., 60. és 64. A leginkább előnyösek a következő vegyületek:

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-
-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-
-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-
-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-
-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-dodecil]-
-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-fenil-
-butil]- (S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-
-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid,

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-
-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid,

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-

-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid,

N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-

-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid,

N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-dode-

cil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid és

N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-fenil-

-butil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid.

A találmány szerinti vegyületek az 1. reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő.

Közelebbről, a találmány szerinti (1) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy

i) kulcsintermedierként valamely (a) vegyületet valamely (b) vegyülettel reagáltatunk kondenzálószer jelenlétében,

ii) a kapott (c) vegyületből a B^1 védőcsoportot eltávolítjuk,

iii) a kapott (d) vegyületet valamely R^1H képletű alkohollal vagy aminnal reagáltatjuk, majd a B^4 védőcsoportot eltávolítjuk, és ezt követően a kapott terméket B^6ONH_2 általános képletű hidroxilamin-származékkal reagáltatjuk, és

iv) a kapott (e) vegyület A és B^6 védőcsoportjait eltávolítjuk.

A fenti reakcióvázlatban R^1 és R^2 jelentése a korábban megadott, míg A, B^1 , B^4 és B^6 jelentését a későbbiekben megadjuk.

A találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló eljárások a 2. reakcióvázlatban vannak részletesebben bemu-

tatva. Ebben a reakcióvázlatban R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a korábban megadott; A jelentése amino-védőcsoport, előnyösen benzil-oxi-karbonilcsoport; B^1 jelentése karboxi-védőcsoport, előnyösen terc-butil- vagy benzilcsoport; B^2 jelentése karboxi-védőcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport; B^3 jelentése triszubsztituált szililcsoport, előnyösen trimetil-szililcsoport; B^4 jelentése karboxi-védőcsoport, előnyösen benzil-, terc-butil-, triklór-etil- vagy tribróm-etilcsoport; B^5 jelentése amino-védőcsoport, előnyösen benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, allil-oxi-karbonil- vagy triklór-etoxi-karbonilcsoport; B^6 jelentése hidroxivédőcsoport, előnyösen benzilcsoport; és Z jelentése optikailag aktív 2-oxo-oxazolidinilcsoport. A (4) általános képletű vegyületek ismert vegyületek, például a Massall, C. M., Johnson, M. és Theobald, C. J. által a J. Chem. Soc. Perkin I, (1971), 1451 szakirodalmi helyen ismerttetett cikkből, vagy pedig előállíthatók a következőkben ismertetésre kerülő 1a., 1b. és 2. lépések szerinti eljárásokban.

(1a. lépés)

E lépés során a Synthetic Communications 1988, 2225 szakirodalmi helyről ismert (2) képletű vegyületet hidrolizáljuk közömbös oldószerben bázis jelenlétében.

Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes

oldani a kiindulási anyagot. Az ilyen oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; alkoholokat, például a metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, izoamil-alkoholt, dietilén-glikolt, glicerint, oktanolt, ciklohexanolt vagy metil-celloszolvt; ketonokat, például az acetont, metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont, izoforont vagy ciklohexanont; nitrovegyületeket, például a nitro-etánt vagy nitro-benzolt; nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot vagy a szulfolánt; előnyösen alkoholokat.

Az e célra alkalmazható bázis jellegét illetően sincs különösebb megkötés, feltéve, hogy a bázis hagyományos reakciókhoz használható bázis. Példaképpen megemlíthetünk alkálifém-karbonátokat, például a nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy lítium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátokat, például a nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot vagy lítium-hidrogén-karbonátot; alká-

lifém-hidrideket, például a lítium-hidridet, nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet; és alkálifém-hidroxidokat, például a nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, bárium-hidroxidot vagy lítium-hidroxidot; előnyösen alkálifém-hidroxidokat.

A reagáltatást rendszerint 20 °C és 200 °C, előnyösen 50 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől függ, de általában a reakció teljes 2 óra és 72 óra, előnyösen 5 óra és 24 óra közötti időn belül.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval savanyítást végzünk; vízzel nem elegyedő oldószerrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a további reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

(1b lépés)

Ebben a lépésben az 1a. lépésben ismertetett módon előállított piperazin-karbonsav 1-helyzetű aminocsoportját megvédjük közömbös oldószerben a (3) általános képletű vegyület előállítása céljából.

Előnyös amino-védőcsoportként aralkoxi-karbonilcsoportok, például a benzil-oxi-karbonilcsoport jön számításba.

A reagáltatást végrehajthatjuk karbamátok előállítására alkalmas reagenst (előnyösen benzil-oxi-karbonil-kloridot) használva közömbös oldószerben bázis jelenlétében. Az említett reagensek kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy könnyen előállíthatók. A reagáltatáshoz alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy annak nincs hátrányos hatása a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az ilyen oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; alkoholokat, például a metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, izoamil-alkoholt, dietilén-glikolt, glicerint, oktanolt, ciklohexanolt vagy metil-celloszolvt; vizet; továbbá víz és az említett szerves oldószerek közül egy vagy több elegyeit; előnyösen víz és egy megfelelő alkohol elegyét.

A reagáltatáshoz használható bázis jellegét illetően sincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az hagyományos reakciókhoz használható bázis. Példaképpen megemlíthetünk szervetlen bázisokat, így alkálifém-karbonátokat, például nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy lítium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátokat, például nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot vagy lítium-hidrogén-karbonátot; alkálifém-hidrideket, például lítium-hid-

ridet, nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet; és alkálifém-hidroxidokat, például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, bárium-hidroxidot vagy lítium-hidroxidot; és szerves bázisokat, így például trietil-amint, tributil-amint, diizopropil-etil-amint, N-metil-morfolint, piridint, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint, N,N-dimetil-anilint, N,N-dietil-anilint, 1,5-diaza-biciklo[4,3,0]non-ént (DBN), 1,4-diaza-biciklo[2,2,2]oktánt (DABCO) vagy 1,8-diaza-biciklo[5,4,0]undec-7-ént (DBU); előnyösen alkálifém-hidroxidokat vagy szerves bázisokat.

A reagáltatást rendszerint 0 °C és 50 °C, előnyösen 0 °C és 20 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő a reakcióhőmérséklettől és számos más tényezőtől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől függ, de a reakció általában 1 óra és 24 óra, előnyösen 1 óra és 3 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval savanyítást végzünk; vízzel nem elegyedő oldószerezrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a további reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

(2. lépés)

Ebben a lépésben (4) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy

i) valamely (3) általános képletű vegyületet valamely B^1OH általános képletű alkohollal, különösen benzil-alkohollal vagy terc-butil-alkohollal reagáltatunk közömbös oldószerben kondenzálószer jelenlétében, vagy

ii) valamely (3) általános képletű vegyületet észterezőszerrel reagáltatunk közömbös oldószerben.

Az i) eljárásnál az alkalmazott oldószer jellege nem lényeges, feltéve, hogy nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az előnyösen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például benzolt, toluolt vagy xilolt; halogénezett szénhidrogéneket, például diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; észtereket, például etil-formiátot, etil-acetátot, propil-acetátot, butil-acetátot vagy dietil-karbonátot; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; ketonokat, például acetont, metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont, izoforont vagy ciklohexanont; nitrovegyületeket, például a nitro-etánt vagy nitro-benzolt; nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot

vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például dimetil-szulfoxidot vagy a szulfolánt; előnyösen aromás szénhidrogéneket, étereket, halogénezett szénhidrogéneket, nitrileket vagy amidokat.

A kondenzálószererekre példaképpen megemlíthetjük di(rövidszénláncú)alkil azodikarboxilátok és trifenil-foszfin elegyét, például dietil azodikarboxilát és trifenil-foszfin elegyét; N-(rövidszénláncú alkil)-5-aril-izoxazólium-3'-szulfonátokat, például N-etil-5-fenil-inoxazólium-3'-szulfonátot; N,N'-dicikloalkil-karbodiimideket, például N,N'-diciklohexil-karbodiimidet (DCC); diheteroaril diszelenideket, például dipiridil-diszelenidet; foszfinokat, például dietil-foszforil-cianidot (DEPC); aril-szulfonil-triazolidokat, például p-nitro-benzol-szulfonil-triazolidot; 2-halogén-1-(rövidszénláncú alkil)-piridinium-halogenideket, például 2-klór-1-metil-piridinium-jodidot; diaril-foszforil-azidokat, például difenil-foszforil-azidot; imidazol-származékokat, például N,N'-karbodiimidazolt (CDI); benztriazol-származékokat, például 1-hidroxi-benztriazolt (HOBT); dikarboximid-származékokat, például N-hidroxi-5-norbornén-2,3-dikarboximidet (HONB); és karbodiimideket, például 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimidet (EDAPC); előnyösen karbodiimideket, különösen DCC és DEPC jelölésű vegyületeket.

A reagáltatást rendszerint 0 °C és 100 °C, előnyösen 10 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő függ a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az

oldószer jellegétől, de a reakció rendszerint teljes 1 óra és 48 óra, előnyösen 1 óra és 12 óra közötti időn belül.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval savanyítást végzünk; vízzel nem elegyedő oldószerrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a további reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

A ii) lépés szerint az előállítani kívánt vegyületet egy észterezőszerrel, előnyösen izobuténnel közömbös oldószerben sav jelenlétében végzett reagáltatás útján állítjuk elő.

Az e célra alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; észtereket, például az etil-formiátot, etil-acetátot, propil-acetátot, butil-acetátot vagy dietil-karbonátot; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; ketonokat, például az acetont,

metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont, izoforont vagy ciklohexanont; nitrovegyületeket, például a nitro-etánt vagy nitro-benzolt; nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot vagy szulfolánt; előnyösen étereket, különösen a dioxánt.

A reagáltatáshoz hasznosítható savas katalizátor jelleget illetően sincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az hagyományos reakciókban használható savas katalizátor. Előnyös példaként megnevezhetünk Bronsted-savakat, így szervetlen savakat, például hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot, kén-savat, perklórsavat vagy foszforsavat; szerves savakat, például ecetsavat, hangyasavat, oxálsavat, metán-szulfonsavat, p-toluol-szulfonsavat, trifluor-ecetsavat vagy trifluor-metán-szulfonsavat; vagy Lewis-savakat, például cink-kloridot, ón-tetrakloridot, bór-trikloridot, bór-trifluoridot vagy bór-tribromidot; előnyösen szervetlen savakat; és különösen előnyösen erős szervetlen savakat, például a hidrogén-kloridot.

A reagáltatást rendszerint 0 °C és 50 °C, előnyösen 0 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő függ a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől, de általában a reakció 1 óra és 48 óra, előnyösen 1 óra és 24 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt ve-

gyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; vízzel nem elegyedő oldószerezrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a további reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatografálással vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

(3. lépés)

Ebben a lépésben (6) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy

i) az (5) képletű malonsav valamelyik reakcióképes származékát, azaz savhalogenidjét vagy savanhidridjét egy megfelelő B^2OH általános képletű alkohollal, különösen metanollal vagy etanollal reagáltatjuk bázis jelenlétében, vagy

ii) a (5) képletű malonsavat egy megfelelő B^2OH általános képletű alkohollal reagáltatjuk kondenzálószer jelenlétében.

Az i) lépés értelmében használt oldószerez jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az ilyen oldószerezekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; halogéne-

zett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; észtereket, például az etil-formiátot, etil-acetátot, propil-acetátot, butil-acetátot vagy dietil-karbonátot; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetra-hidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; ketonokat, például az acetont, metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont, izoforont vagy ciklohexanont; nitrovegyületeket, például a nitro-etánt vagy nitro-benzolt; nitrileket, például acetonitrilt vagy izobutironitrilt; amidokat, például formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot vagy a szulfolánt; előnyösen alkoholokat, aromás szénhidrogéneket vagy halogénezett szénhidrogéneket.

A savhalogenid halogenidrészeként hasznosítható klorid, bromid és jodid, előnyösen klorid vagy bromid.

A reagáltatáshoz használt bázis jellege sem lényeges, feltéve, hogy hasznosítható hagyományos reakciókban bázisként. Az ilyen bázisokra példaképpen megemlíthetjük szervetlen bázisok sóit, így alkálifém-karbonátokat, például nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy lítium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátokat, például nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot vagy lítium-hidrogén-karbonátot; alkálifém-hidrideket, például lítium-hidridet, nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet; és alkálifém-hidroxidokat, például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, bári-

um-hidroxidot vagy lítium-hidroxidot; vagy szerves bázisokat, például trietil-amint, tributil-amint, diizopropil-etil-amint, N-metil-morfolint, piridint, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint, N,N-dimetil-anilint, N,N-dietyl-anilint, 1,5-diaza-biciklo[4,3,0]non-5-ént (DBN), 1,4-diaza-biciklo[2,2,2]oktánt (DABCO) vagy 1,8-diaza-biciklo[5,4,0]undec-7-ént (DBU); előnyösen alkálifém-hidroxidokat vagy szerves bázisokat.

A reagáltatást rendszerint 0 °C és 60 °C, előnyösen 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő függ a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől, de általában a reakció 1 óra és 24 óra, előnyösen 1 óra és 6 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval savanyítást végzünk; vízzel nem elegyedő oldószerrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a további reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

A ii) eljárásnál az alkalmazható oldószer jellege nem lényeges, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra

és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az ilyen oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; észtereket, például az etil-formiátot, etil-acetátot, propil-acetátot, butil-acetátot vagy dietil-karbonátot; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; ketonokat, például az acetont, metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont, izoforont vagy ciklohexanont; nitrovegyületeket, például a nitro-etánt vagy nitro-benzolt; nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; és amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; előnyösen halogénezett szénhidrogéneket (különösen diklór-metánt), étereket (különösen tetrahidrofuránt) vagy aromás szénhidrogéneket (különösen benzolt).

Az előnyösen alkalmazható kondenzálószerrekre példaképpen megemlíthetjük a következőket: DCC (diciklohexil-karbodiimid), CDI (N,N'-karbodiimidazol), DPPA (difenil-foszforil-azid), HOBt (1-hidroxi-benzotriazol), HONB (N-hidroxi-5-norbornén-2,3-dikarboximid) és EDAPC [1-etil-3-(3-(dimetil-amino)-propil)-karbodiimid].

Ha kondenzálószerrel használunk, akkor a reagáltatás ha-

tékonyabban hajtható végre egy savmegkötőanyaggal való kombináció útján.

Savmegkötőanyagra előnyös példaképpen említhetünk szerves aminokat, például a piridint, dimetil-amino-piridint vagy pirrolidino-piridint. Ha kondenzálószeret használunk, akkor a reakció gyorsítható ezekkel az aminokkal.

A reagáltatást rendszerint 0 °C és 60 °C, előnyösen 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő függ a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől, de általában a reakció 1 óra és 48 óra, előnyösen 1 óra és 12 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük, majd megfelelő módon tisztíthatjuk. Egy ilyen elkülönítési és tisztítási módszer abban áll, hogy a reakcióelegyet vízbe öntjük; vízzel nem elegyedő oldószerrel, például benzolt, dietil-étert vagy etil-acetátot adagolunk; az esetleg jelenlévő oldhatatlan anyagokat kiszűrjük; a szerves oldószeres fázist elválasztjuk; az extraktumot híg sósavoldattal vagy híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk; és végül az oldószerrel ledesztilláljuk. Az így kapott célvegyületet szükséges esetben tovább tisztíthatjuk hagyományos módszerekkel, például különböző hordozóanyagokon, így például aktív szénen vagy szilikagélen végzett adszorpciós vagy ioncserés kromatografálás útján, Sephadex márkenévű géleken végzett géliszűréssel, vagy egy szerves oldószerből, így például dietil-

-éterből, etil-acetátból vagy kloroformból végzett átkristályosítás útján.

(4. lépés)

Ebben a lépésben (7) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (6) általános képletű vegyületet valamely R^2X általános képletű alkil-halogeniddel - a képletben R^2 a korábban megadott, míg X jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom - reagáltatunk közömbös oldószerben bázis jelenlétében.

Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az ilyen oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; észtereket, például az etil-formiátot, etil-acetátot, propil-acetátot, butil-acetátot vagy dietil-karbonátot; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; alkoholokat, például a metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, izoamil-alkoholt, dietilén-glikolt, glicerint, oktanolt, ciklohexanolt vagy metil-celloszolvot; ketonokat, pél-

dául az acetont, metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont, izoforont vagy ciklohexanont; nitrovegyületeket, például a nitro-etánt vagy nitro-benzolt; nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot vagy a szulfolánt; előnyösen étereket (különösen dietil-étert vagy tetrahidrofuránt) és amidokat (különösen dimetil-formamidot).

Az e célra alkalmazható bázis jellegét illetően sincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az hasznosítható hagyományos reakciókban bázisként. Az ilyen bázisokra példaképpen megemlíthetünk szervetlen bázisos sókat, így alkálifém-karbonátokat, például a nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy lítium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátokat, például a nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot vagy lítium-hidrogén-karbonátot; alkálifém-hidrideket, például a lítium-hidridet, nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet; alkálifém-alkoholátokat, például nátrium-metilátot, nátrium-etilátot vagy kálium-butilátot; és alkálifém-hidroxidokat, például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, bárium-hidroxidot vagy lítium-hidroxidot; vagy szerves bázisokat, például trietil-amint, tributil-amint, diizopropil-etil-amint, N-metil-morfolint, piridint, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint, N,N-dimetil-anilint, N,N-dietil-anilint, 1,5-diaza-biciklo[4,3,0]non-5-ént (DBN), 1,4-diaza-biciklo[2,2,2]oktánt (DABCO) vagy 1,8-diaza-biciklo[5,4,0]undec-7-

-ént (DBU); előnyösen alkálifém-hidroxidokat, alkálifém-alkoholátokat vagy szerves bázisokat.

Az itt hasznosításra kerülő alkil-halogenidek halogenidrészeként hasznosíthatók kloridok, bromidok és jodidok; előnyösen kloridok vagy bromidok.

A reagáltatást rendszerint $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő függ a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől, de általában a reakció 1 óra és 48 óra, előnyösen 1 óra és 15 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük, majd megfelelő módon tisztíthatjuk. Egy ilyen elkülönítési és tisztítási módszer abban áll, hogy a reakcióelegyet vízbe öntjük; vízzel nem elegyedő oldószert, például benzolt, dietil-étert vagy etil-acetátot adagolunk; az esetleg jelenlévő oldhatatlan anyagokat kiszűrjük; a szerves oldószeres fázist elválasztjuk; az extraktumot híg sósavoldattal vagy híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk; és végül az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott célvegyületet szükséges esetben tovább tisztíthatjuk hagyományos módszerekkel, például különböző hordozóanyagokon, így például aktív szénen vagy szilikagélen végzett adszorpciós vagy ioncserés kromatografálás útján, Sephadex márkenévű géleken végzett géliszűréssel, vagy egy szerves oldószerből, így például dietil-éterből, etil-acetátból vagy kloroformból végzett átkristá-

lyosítás útján.

(5. lépés)

Ebben a lépésben (8) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy egy megfelelő (7) általános képletű vegyületet hidrolízises reakciónak vetünk alá egy bázissal közömbös oldószerben, majd dekarboxilezést végzünk.

Az e célra alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, széntetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; alkoholokat, például a metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, izoamil-alkoholt, dietilén-glikolt, glicerint, oktanolt, ciklohexanolt vagy metil-celloszolvot; ketonokat, például az acetont, metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont, izoforont vagy ciklohexanont; nitrovegyületeket, például a nitro-etánt vagy nitro-benzolt; nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot vagy a szulfolánt; valamint víz és az említett szerves oldószerek közül egy vagy több elegyeit; előnyösen

alkoholok és víz elegyeit.

A reagáltatáshoz használt bázis jellege sem lényeges, feltéve, hogy az hagyományos reakciókhoz használható. Az ilyen bázisokra példaképpen megemlíthetünk szervetlen bázisos sókat, így alkálifém-karbonátokat, például a nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy lítium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátokat, például a nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot vagy lítium-hidrogén-karbonátot; alkálifém-hidrideket, például a lítium-hidridet, nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet; alkálifém-alkoholátokat, például nátrium-metilátot, nátrium-etilátot vagy kálium-terc-butilátot; és alkálifém-hidroxidokat, például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, bárium-hidroxidot vagy lítium-hidroxidot; vagy szerves bázisokat, például trietil-amint, tributil-amint, diizopropil-etil-amint, N-metil-morfolint, piridint, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint, N,N-dimetil-anilint, N,N-dietyl-anilint, 1,5-diaza-biciklo[4,3,0]non-5-ént (DBN), 1,4-diaza-biciklo[2,2,2]oktánt (DABCO) vagy 1,8-diaza-biciklo[5,4,0]undec-7-ént (DBU); előnyösen alkálifém-hidroxidokat, alkálifém-alkoholátokat vagy szerves bázisokat.

A reagáltatást rendszerint 0 °C és 120 °C, előnyösen 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő függ a reakciótől és más tényezőktől függ, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől, de általában a reakció 1 óra és 48 óra, előnyösen 1 óra és 16 óra közötti időn belül teljes.

Ennél a lépésnél a malonát-származékok hidrolízisét általában dekarboxilezés kíséri. Ha azonban csak a hidrolízis megy végbe és a dekarboxilezés nem teljes, akkor a reakciót teljessé tehetjük egy szerves bázis, például kollidin vagy lutidin adagolása, majd 100-120 °C hőmérsékleten való hevítés útján.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük, majd megfelelő módon tisztíthatjuk. Egy ilyen elkülönítési és tisztítási módszer abban áll, hogy a reakcióelegyet vízbe öntjük; vízzel nem elegyedő oldószert, például benzolt, dietil-étert vagy etil-acetátot adagolunk; az esetleg jelenlévő oldhatatlan anyagokat kiszűrjük; a szerves oldószeres fázist elválasztjuk; az extraktumot híg sósavoldattal vagy híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk; és végül az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott célvegyületet szükséges esetben tovább tisztíthatjuk hagyományos módszerekkel, például különböző hordozóanyagokon, így például aktív szénen vagy szilikagélen végzett adszorpciós vagy ioncserés kromatografálás útján, Sephadex márkenévű géleken végzett géliszűréssel, vagy egy szerves oldószerből, így például dietil-éterből, etil-acetátból vagy kloroformból végzett átkristályosítás útján.

(6. lépés)

Ebben a lépésben (9) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy az 5. lépésben előállított vagy keres-

kedelmi forgalomban kapható valamelyik (8) általános képletű vegyületet a 3. lépésben ismertetett módszerhez hasonló módon reakcióba visszük.

(7. lépés)

Ebben a lépésben (10) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy egy optikailag aktív ZH általános képletű oxazolidinonnal egy savhalogenidet - amelyet úgy állítunk elő, hogy valamely (8) általános képletű vegyületet karbonsavak halogénezésére alkalmas reagenssel reagáltatunk - reagáltatunk közömbös oldószerben n-butil-lítium jelenlétében.

A halogénezéshez alkalmazott oldószer jellege nem lényeges, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az előnyös oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; és halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt.

A halogénezéshez alkalmazható reagensekre példaképpen megemlíthetünk tionil-halogenideket, például a tionil-kloridot vagy tionil-bromidot; és foszforvegyületeket, például a foszfor-trikloridot, foszfor-tribromidot, foszfor-pentakloridot vagy foszfor-oxid-trikloridot.

A reagáltatást rendszerint 0 °C és 50 °C közötti hőmér-

sékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő függ a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől, de általában a reakció teljes 0,2 óra és 5 óra, előnyösen 0,2 óra és 1 óra közötti időn belül.

A reakció befejeződése után a kívánt terméket a reakcióelegyből oldószer ledesztillálása útján különíthetjük el. Az így kapott termék felhasználható a következő reagáltatáshoz további tisztítás nélkül.

A 2-oxazolidinon-származékkal való reagáltatáshoz alkalmazott oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkövetés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az előnyösen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk étereket, így például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert.

Az optikailag aktív 2-oxazolidinon-származékokra példaképpen megemlíthetjük a (4S)-izopropil-2-oxazolidinont, (4R)-izopropil-2-oxazolidinont, (4S)-benzil-2-oxazolidinont és a (4R)-benzil-2-oxazolidinont.

A reagáltatást rendszerint $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő függ a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől, de általában a reakció 0,2 óra és 5 óra, előnyösen 0,2 óra és 2 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval savanyítást végzünk; vízzel nem elegyedő oldószerezrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a további reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

(8. lépés)

Ebben a lépésben (11) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (9) általános képletű vegyületet egy B^3X általános képletű triszubsztituált szilil-halogeniddel - a képletben X jelentése a korábban megadott - reagáltatunk közömbös oldószერben bázis jelenlétében.

Az e célra alkalmazható oldószер jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az ilyen oldószerezekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-

-benzolt; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; és nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt.

A reagáltatáshoz használt bázis jellege sem lényeges, feltéve, hogy az hasznosítható hagyományos reakciókban bázisként. Az előnyös bázisokra példaképpen megemlíthetünk alkálifém-karbonátokat, például a nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy lítium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátokat, például a nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot vagy lítium-hidrogén-karbonátot; alkálifém-hidrideket, például a lítium-hidridet, nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet; szerves bázisokat, például a trietil-amint, tributil-amint, diizopropil-etil-amint, N-metil-morfolint, piridint, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint, N,N-dimetil-anilint, N,N-dietil-anilint, 1,5-diaza-biciklo[4,3,0]non-5-ént (DBN), 1,4-diaza-biciklo[2,2,2]oktánt (DABCO) vagy 1,8-diaza-biciklo[5,4,0]undec-7-ént (DBU); és szerves fémtartalmú bázisokat, például a butil-lítiumot vagy lítium-diizopropil-amidot.

A trialkil-szilil-halogenidekre példaképpen megemlíthetjük a trimetil-szilil-kloridot vagy terc-butil-dimetil-szilil-kloridot, előnyösen a trimetil-szilil-kloridot.

A reagáltatást rendszerint $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleteken hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő függ a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az

oldószer jellegétől, de általában a reakció 1 óra és 10 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval savanyítást végzünk; vízzel nem elegyedő oldószerrerrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a további reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

(9. lépés)

Ebben a lépésben (12) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, valamely (10) általános képletű vegyületet egy XCH_2-COOB^4 általános képletű α -halogén-acetáttal - a képletben X jelentése a korábban megadott - reagáltatunk közömbös oldószerben bázis jelenlétében.

A reagáltatáshoz használható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az előnyösen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt;

halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; alkoholokat, például a metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, izoamil-alkoholt, dietilén-glikolt, glicerint, oktanolt, ciklohexanolt vagy metil-celloszolvot; amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot vagy a szulfolánt; előnyösen étereket.

A reagáltatáshoz használt bázis jellege sem lényeges, feltéve, hogy az hasznosítható hagyományos reakciókban bázisként. Az előnyös bázisokra példaképpen megemlíthetünk alkálifém-karbonátokat, például a nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy lítium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátokat, például a nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot vagy lítium-hidrogén-karbonátot; alkálifém-hidrideket, például a lítium-hidridet, nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet; alkálifém-alkoholátokat, például nátrium-metilátot, nátrium-etilátot, kálium-terc-butilátot vagy lítium-metilátot; alkálifém-merkaptideket, például nátrium-metil-merkaptidot vagy nátrium-etil-merkaptidot; szerves bázisokat, például a trietil-amint, tributil-amint, diizopropil-etil-amint, N-metil-morfolint, piridint, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint, N,N-dimetil-anilint, N,N-dietil-

-anilint, 1,5-diaza-biciklo[4,3,0]non-5-ént (DBN), 1,4-diaza-biciklo[2,2,2]oktánt (DABCO) vagy 1,8-diaza-biciklo[5,4,0]undec-7-ént (DBU); és szerves fémtartalmú bázisokat, például a butil-lítiumot vagy lítium-diizopropil-amidot, előnyösen lítium-diizopropil-amidot (tetrahidrofuránban).

Az α -halogén-acetátok halogénrészeként kloridok, bromidok és jodidok jönnek szóba.

Az α -halogén-acetátok észter-részeként metil-, etil-, benzil- és terc-butilcsoport jön szóba.

A reagáltatást rendszerint $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől függ, de a reakció általában 1 óra és 10 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval savanyítást végzünk; vízzel nem elegyedő oldószerrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a további reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

(10. lépés)

Ebben a lépésben (13) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (XII) általános képletű vegyületet közömbös oldószerben bázis jelenlétében hidrolízisnek vetünk alá az optikailag aktív 2-oxazolidinon-csoport eltávolítása céljából.

Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az ilyen oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikolt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; alkoholokat, például a metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, izoamil-alkoholt, dietilén-glikolt, glicerint, oktanolt, ciklohexanolt vagy metil-celloszolvt; ketonokat, például az acetont, metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont, izoforont vagy ciklohexanont; nitrovegyületeket, például a nitro-etánt vagy nitro-benzolt; nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot vagy a szulfolánt.

A reagáltatáshoz használt bázis jellege sem lényeges,

feltéve, hogy az hasznosítható hagyományos reakciókban bázisként. Az előnyös bázisokra példaképpen megemlíthetünk alkálifém-karbonátokat, például a nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy lítium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátokat, például a nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot vagy lítium-hidrogén-karbonátot; alkálifém-hidrideket, például a lítium-hidridet, nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet; alkálifém-alkoholátokat, például nátrium-metilátot, nátrium-etilátot, kálium-terc-butilátot vagy lítium-metilátot; alkálifém-merkaptideket, például nátrium-metil-merkaptidot vagy nátrium-etil-merkaptidot; szerves bázisokat, például a trietil-amint, tributil-amint, diizopropil-etil-amint, N-metil-morfolint, piridint, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint, N,N-dimetil-anilint, N,N-dietyl-anilint, 1,5-diaza-biciklo[4,3,0]non-5-ént (DBN), 1,4-diaza-biciklo[2,2,2]oktánt (DABCO) vagy 1,8-diaza-biciklo[5,4,0]undec-7-ént (DBU).

Ennél a lépésnél a leginkább előnyös, ha a reagáltatást lítium-hidroxidot használva tetrahidrofurán és víz elegyében hidrogén-peroxid jelenlétében hajtjuk végre.

A reagáltatást rendszerint 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől függ, de általában a reakció 1 óra és 24 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt ve-

gyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval savanyítást végzünk; vízzel nem elegyedő oldószerrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a további reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

(11. lépés)

Ebben a lépésben (14) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (11) általános képletű vegyületet valamely XCH_2-COOB^4 általános képletű α -halogén-karboxiláttal - a képletben X jelentése a korábban megadott - reagáltatunk közömbös oldószerben.

A reagáltatáshoz alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az előnyösen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; észtereket, például az etil-

-formiátot, etil-acetátot, propil-acetátot, butil-acetátot vagy dietil-karbonátot; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot vagy a szulfolánt.

A reagáltatáshoz hasznosítható α -halogén-karboxilátok halogén-részeként használhatunk kloridokat, bromidokat és jodidokat, előnyösen kloridokat vagy bromidokat. Az α -halogén-karbonátok észter-részeként számításba jöhet a metil-, etil-, terc-butil- és a benzilcsoport.

A reagáltatást rendszerint $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+38\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől függ, de általában a reakció 0,5 óra és 10 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval savanyítást végzünk; vízzel nem elegyedő oldószerrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a to-

vábbi reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

(12. lépés)

Ebben a lépésben (13) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (14) általános képletű vegyületet közömbös oldószerben bázis jelenlétében hidrolizálunk.

A reagáltatáshoz használható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az előnyösen használható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; alkoholokat, például a metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, izoamil-alkoholt, dietilén-glikolt, glicerint, oktanolt, ciklohexanolt vagy metil-celloszolvot; ketonokat, például az acetont, metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont, izoforont vagy ciklohexanont; nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például a dimetil-

–szulfoxidot vagy a szulfolánt.

A reagáltatáshoz használható bázis jellege sem lényeges, feltéve, hogy az felhasználható bázisként hagyományos reakciókban. Az előnyösen alkalmazható bázisokra példaképpen megemlíthetünk alkálifém-karbonátokat, például a nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy lítium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátokat, például a nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot vagy lítium-hidrogén-karbonátot; alkálifém-hidrideket, például a lítium-hidridet, nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet; alkálifém-hidroxidokat, például a nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, bárium-hidroxidot vagy lítium-hidroxidot; alkálifém-alkoholátokat, például a nátrium-metilátot, nátrium-etilátot, kálium-terc-butilátot vagy a lítium-metilátot.

A reagáltatást rendszerint 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől függ, de általában a reakció 1 óra és 24 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval savanyítást végzünk; vízzel nem elegyedő oldószerrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztillál-

juk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a további reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

Kívánt esetben egy így kapott (13) általános képletű vegyület B^4 védőcsoportja helyettesíthető egy másik védőcsoporttal. Ez a helyettesítési reakció végrehajtható hagyományos átészterezéssel vagy - a molekula szabad karboxilcsoportjának megvédése után - a B^4 védőcsoport eltávolítható a 20. lépésben ismertetett módszerrel, ezt követően a kívánt védőcsoport bevihető és ezután a szabad karboxilcsoport felhasználható.

(13. lépés)

Ebben a lépésben (18) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (15) általános képletű vegyületet - amely előállítható egy kereskedelmi forgalomban kapható α -aminosav aminocsoportjának hagyományos módon való megvédése útján - valamely R^8OH általános képletű alkohollal reagáltatunk közömbös oldószerben kondenzálószer jelenlétében. A reagáltatást a 2. lépésben ismertetettekhez hasonló módon végezhetjük.

(14. lépés)

Ebben a lépésben (16) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (15) általános képletű vegyületet valamely $R^9R^{10}NH$ általános képletű aminnal reagál-

tatunk közömbös oldószerben kondenzálószer jelenlétében.

A reagáltatáshoz alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az előnyösen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; észtereket, például az etil-formiátot, etil-acetátot, propil-acetátot, butil-acetátot vagy dietil-karbonátot; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; ketonokat, például az acetont, metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont, izoforont vagy ciklohexanont; nitrovegyületeket, például a nitro-etánt vagy nitro-benzolt; nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot vagy a szulfolánt.

A célszerűen alkalmazható kondenzálószerekre példaképpen megemlíthetjük di(rövidszénláncú)alkil azo-dikarboxilátok és trifenil-foszfinok elegyeit, például a dietil azodi-karboxilát és trifenil-foszfin elegyét; N-(rövidszénláncú alkil)-5-aril-izoxazólium-3'-szulfonátokat, például N-etil-

-5-fenil-inoxazólium-3'-szulfonátot; N,N'-dicikloalkil-karbodiimideket, például az N,N'-diciklohexil-karbodiimidet (DCC); diheteroaril diszelenideket, például a 2,2'-dipiridil-diszelenidet; foszfinokat, például dietil-foszforil-cianidot (DEPC); aril-szulfonil-triazolidokat, például p-nitro-benzol-szulfonil-triazolidot; 2-halogén-1-(rövidszénláncú alkil)-piridinium-halogenideket, például 2-klór-1-metil-piridinium-jodidot; diaril-foszforil-azidokat, például difenil-foszforil-azidot (DPPA); imidazol-származékokat, például a N,N'-karbodiimidazolt (CDI); benztriazol-származékokat, például 1-hidroxi-benztriazolt (HOBT); dikarboximid-származékokat, például az N-hidroxi-5-norbornén-2,3-dikarboximidet (HONB); és karbodiimid-származékokat, például az 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimidet (EDAPC); előnyösen diaril-foszforil-azidokat.

A reagáltatást rendszerint 0 °C és 150 °C, előnyösen 20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől függ, de általában a reakció 1 óra és 100 óra, előnyösen 2 óra és 24 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy a reakcióelegyet megfelelően semlegesítjük; az esetleg jelenlévő oldhatatlan anyagokat kiszűrjük; a maradékhoz vizet és vízzel nem elegyedő szerves oldószert, például etil-acetátot adunk; a szerves fázist elválasztjuk; az extraktumot

vízzel mossuk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk szárítószer, például vízmentes magnézium-szulfát fölött végzett szárítást követően.

(15. lépés)

Ebben a lépésben (17) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (16) általános képletű vegyületet az amino-védőcsoport eltávolítására szolgáló reagenssel reagáltatunk közömbös oldószerben.

A védőcsoport eltávolítására szolgáló módszer az amino-védőcsoport jellegétől függ, de a következőképpen hajtható végre.

Ha az amino-védőcsoport szililcsoport, akkor eltávolítható úgy, hogy fluoridion képzésére alkalmas vegyülettel, például tetrabutyl-ammónium-fluoriddal végzünk kezelést.

A reakcióhőmérséklet és a reakció idő nem lényegesek, de általában a reakciót szobahőmérsékleten 10-18 órás reakcióidővel hajtjuk végre.

Ha az amino-védőcsoport egy alkoxi-karbonilcsoport vagy Schiff-bázis képzésére alkalmas szubsztituált metilén-csoport, akkor eltávolítható egy savval vízzel elegyedő oldószerben végzett kezelés útján.

Az e célra alkalmazható sav jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az szokásos reakciókban alkalmazható sav és nem hat hátrányosan a reakcióra. Az előnyös savakra példaképpen megemlíthetünk szervetlen savakat, így például a hidrogén-kloridot, kénsavat, foszforsavat vagy

hidrogén-bromidot.

Az alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az hasznosítható hagyományos hidrolízises reakciókban. Az előnyösen alkalmazható oldószerrekre példaképpen megemlíthetjük a vizet; szerves oldószereket, így alkoholokat, például a metanolt, etanolt vagy n-propanolt; és étereket, például a tetrahidrofuránt vagy dioxánt; vagy víz és az említett szerves oldószerek közül egy vagy több elegyeit.

A reakciót hőmérséklet és a reakcióidő a kiindulási anyag jellegétől és az alkalmazott oldószertől, valamint a hasznosított sav vagy bázis jellegétől függ. Bár nincs különösebb megkötés, a reagáltatást rendszerint 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten 1 óra és 10 óra közötti reakcióidővel hajtjuk végre a mellékreakciók visszaszorítása céljából.

Ha az amino-védőcsoport aralkil- vagy aralkoxi-karbonilcsoport, akkor ez előnyösen távolítható el egy redukálószerrel (előnyösen katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten végrehajtott katalitikus redukálást alkalmazva) vagy egy oxidálószerrel oldószerben végzett kezelés útján.

Ha a védőcsoport lehasítását katalitikus redukálással végezzük, akkor az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hátrányosan a reakcióra. Az előnyösen alkalmazható oldószerrekre példaképpen megemlíthetünk alkoholokat, például a metanolt, etanolt vagy izopropanolt; étereket, például a dietil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt; aromás szénhidro-

géneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; alifás szénhidrogéneket, például a hexánt vagy ciklohexánt; észtereket, például az etil-acetátot vagy propil-acetátot; zsírsavakat, például az ecetsavat; továbbá víz és az említett szerves oldószerek közül egy vagy több elegyeit.

Az alkalmazható katalizátor jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az hagyományos katalitikus redukálásokhoz szokásosan alkalmazott katalizátor. Az előnyös katalizátorokra példaképpen megemlíthetjük a szénhordozós palládiumkatalizátort, Raney-nikkelt, platina-oxidot, platinakormot, alumínium-oxid hordozóra felvitt ródiomot, trifenil-foszfin és ródiom-klorid keverékét, valamint a bárium-szulfát hordozóra felvitt palládiumot.

A reagáltatáshoz alkalmazható nyomás nagyságát illetően nincs különösebb megkötés, így a reagáltatást rendszerint 1 és 10 atmoszféra közötti nyomásokon hajtjuk végre.

A reakcióhőmérséklet és a reakcióidő a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől függ, de a reagáltatást rendszerint 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten 5 perc és 24 óra közötti reakcióidővel hajtjuk végre.

Ha a védőcsoport lehasítását oxidálással végezzük, az alkalmazott oldószer jellege nem lényeges, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra. Előnyös oldószer víz és egy szerves oldószer elegye.

Az ilyen oldószerekre előnyös példaként említhetünk ketonokat, például az acetont; halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot vagy szén-tetra-

kloridot; nitrileket, például az acetonitrilt; étereket, például a dietil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt; amidoakat, például a dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot.

Az alkalmazható oxidálószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az hagyományos oxidálási reakciókban hasznosítható. Az előnyös oxidálószerekre példaképpen megemlíthetjük a kálium-perszulfátot, nátrium-perszulfátot, ammónium-cérium-nitrátot (CAN) és a 2,3-diklór-5,6-diciano-p-benzokinont (DDQ).

Bár a reakcióhőmérséklet és a reakcióidő a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől, valamint az alkalmazott katalizátor típusától függ, a reagáltatást rendszerint 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten 10 perc és 24 óra közötti idővel hajtjuk végre.

Ha az amino-védőcsoport egy alkenil-oxi-karbonilcsoport, akkor rendszerint eltávolítható egy bázissal végzett kezelés útján hasonló módon, mint amikor az amino-védőcsoport az említett alifás acil-, aromás aril- vagy alkoxi-karbonilcsoport, vagy pedig Schiff-bázis képzésére alkalmas szubsztituált metilén-csoport.

Ha az amino-védőcsoport egy aril-oxi-karbonilcsoport, akkor egyszerűen eltávolítható palládiumot, trifenil-foszfint vagy nikkel-tetrakarbonilt használva, miközben a mellékreakciók visszaszorulnak.

A reakcióhőmérséklet a kiindulási anyag és az oldószer,

valamint az alkalmazott katalizátor jellegétől függ, általában azonban a reagáltatást 0 °C és 150 °C, előnyösen 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő függ a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldószer jellegétől, de általában a reagáltatás teljes 1 óra és 100 óra, előnyösen 2 óra és 24 óra közötti időn belül.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy a reakcióelegyet megfelelően semlegesítjük; az esetleg jelenlévő oldhatatlan anyagokat kiszűrjük; a maradékhoz vizet és vízzel nem elegyedő szerves oldószert, például etil-acetátot adunk; a szerves fázist elválasztjuk; az extraktumot vízzel mossuk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk szárítószer, például vízmentes magnézium-szulfát fölött végzett szárítást követően. Az így kapott termék tovább tisztítható hagyományos eszközökkel, például átkristályosítással, átcsapatással vagy kromatografálással.

(16. lépés)

Ebben a lépésben (19) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (18) általános képletű vegyületet amino-védőcsoport eltávolítására alkalmas reagenssel reagáltatunk közömbös oldószerben, a 15. lépésnél ismertetett módszerekhez hasonló módon.

(17. lépés)

Ebben a lépésben (20) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (16) általános képletű vegyületet - azzal a megkötéssel, hogy R^9 vagy R^{10} valamelyike metoxicsoportha a másik csoport metilcsoport - valamely R^7M általános képletű reagenssel - a képletben M jelentése alkálifém, például lítium vagy egy Grignard-reagens (magnézium-bromid vagy magnézium-klorid) - reagáltatunk közömbös oldószerben.

Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az ilyen oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert.

A reakcióhőmérséklet a kiindulási anyag és az oldószer, valamint az alkalmazott reagens jellegétől függ, általában azonban a reagáltatást $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleteken hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldó-

szer jellegétől függ, de általában a reakció 5 perc és 24 óra, előnyösen 30 perc és 3 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy a reakcióelegyet megfelelően semlegesítjük; az esetleg jelenlévő oldhatatlan anyagokat kiszűrjük; a maradékhoz vizet és vízzel nem elegyedő szerves oldószert, például etil-acetátot adunk; a szerves fázist elválasztjuk; az extraktumot vízzel mossuk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk szárítószer, például vízmentes magnézium-szulfát fölött végzett szárítást követően.

Az így kapott termék tovább tisztítható hagyományos eszközökkel, például átkristályosítással, átcsapatással vagy kromatografálással.

(18. lépés)

Ebben a lépésben (21) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (20) általános képletű vegyületet amino-védőcsoport eltávolítására alkalmas reagenssel reagáltatunk közömbös oldószerben a 15. lépésben ismertetettekhez hasonló módon.

(19. lépés)

Ebben a lépésben (22) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (4) általános képletű vegyületet valamely (13) általános képletű vegyülettel reagáltatunk közömbös oldószerben kondenzálószer jelenlétében a 14.

lépésben ismerttetettekhez hasonló módon.

(20. lépés)

Ebben a lépésben a (23) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (22) általános képletű vegyület B^4 jelölésű védőcsoportját közömbös oldószerben eltávolítjuk.

A védőcsoportok eltávolítására szolgáló módszer függ az adott védőcsoporttól, de az e célra jól ismert módszerek valamelyikével hajtható végre.

Ha a karboxi-védőcsoport terc-butil- vagy benzhidrilcsoport, akkor eltávolítható trifluor-ecetsavval, hidrogén-bromiddal ecetsavban vagy hidrogén-kloriddal dioxánban végzett kezelés útján.

Ha a karboxi-védőcsoport triklór-etil- vagy tribróm-etilcsoport, akkor eltávolítható cinkporral ecetsav vagy foszfát-pufferoldat ($\text{pH} = 4,27 - 7,2$) és egy éter, például tetrahidrofurán elegyében végzett kezelés útján.

Ha a karboxi-védőcsoport aralkilcsoport, például benzilcsoport, akkor eltávolítható egy redukálószerrel oldószerben végzett kezelés útján, előnyösen szobahőmérsékleten katalizátor jelenlétében végzett katalitikus redukálás útján.

(21. lépés)

Ebben a lépésben (24) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (23) általános képletű ve-

gyületet valamely B^6ONH_2 általános képletű hidroxilamin-származékkal reagáltatunk közömbös oldószerben a 19. lépésben ismerttetettekhez hasonló módon.

(22. lépés)

Ebben a lépésben (1a) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (24) általános képletű vegyület A és B^6 jelölésű védőcsoportjait eltávolítjuk közömbös oldószerben, azzal a megkötéssel, hogy B^1 jelentése azonos R^3 jelentésével.

E lépés végrehajtására különböző módszerek alkalmazhatók a védőcsoportok jellegétől függően.

Így például ha olyan (24) általános képletű vegyületből indulunk ki, amelynél B^6 jelentése benzilcsoport és A jelentése benzil-oxi-karbonilcsoport, akkor ezek a védőcsoportok eltávolíthatók katalitikus redukálással alkalmas oldószerben, például alkoholban, éterben vagy ecetsavban katalizátor, például szénhordozós palládium vagy platina jelenlétében hidrogéngáz-áramban végzett katalitikus redukálás útján. Ha A és B^6 jelentése egyaránt terc-butoxi-karbonilcsoport, akkor a védőcsoport eliminálását végrehajthatjuk savas körülmények között, trifluor-ecetsavat, hidrogén-bromidot ecetsavban vagy hidrogén-kloridot dioxánban használva. Mind-egyik esetben a védőcsoport eltávolítását az amino- vagy hidroxil-védőcsoportok eltávolítására szokásosan alkalmazott körülmények között hajthatjuk végre.

Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően

nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagot. Az ilyen oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alifás szénhidrogéneket, például a hexánt, heptánt, ligroint vagy petrolétert; aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt vagy xilolt; halogénzett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt vagy diklór-benzolt; észtereket, például az etil-formiátot, etil-acetátot, propil-acetátot, butul-acetátot vagy dietil-karbonátot; étereket, például a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert; alkoholokat, például a metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, izoamil-alkoholt, dietilén-glikolt, glicerint, oktanolt, ciklohexanolt vagy metil-celloszolvot; ketonokat, például az acetont, metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont, izoforont vagy ciklohexanont; nitrovegyületeket, például a nitro-etánt vagy nitro-benzolt; nitrileket, például az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; amidokat, például a formamidot, dimetil-formamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; és szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot vagy a szulfolánt.

A reagáltatást $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatáshoz szükséges idő a reakcióhőmérséklettől és más tényezőktől, például a kiindulási anyag és az oldó-

szer jellegétől függ, de általában a reakció 0,5 óra és 48 óra, előnyösen 1 óra és 5 óra közötti időn belül teljes.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt vegyületet a reakcióelegyből elkülöníthetjük például úgy, hogy az oldószert ledesztilláljuk; a reakcióelegyet vízbe öntjük; szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval savanyítást végzünk; vízzel nem elegyedő oldószerrel, például benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extrahálást végzünk; és az oldószert az extraktumból ledesztilláljuk. Az így kapott termék rendszerint felhasználható a további reagáltatás során járulékos tisztítás nélkül, de kívánt esetben hagyományos módszerekkel, például kromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítást végezhetünk.

(23. lépés)

Ebben a lépésben (25) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (24) általános képletű vegyület B^1 védőcsoportját elimináljuk közömbös oldószerben a 20. lépésben ismertetettekhez hasonló módon.

(24. lépés)

Ebben a lépésben (26) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (25) általános képletű vegyületet valamely R^3OH általános képletű alkohollal reagáltatunk közömbös oldószerben kondenzálószer jelenlétében a 3. lépés ii) eljárásánál ismertetettekhez hasonló módon.

(25. lépés)

Ebben a lépésben (27) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (25) általános képletű vegyületet valamely R^4R^5NH általános képletű aminnal reagáltatunk közömbös oldószerben kondenzálószer jelenlétében a 14. lépésben ismertetettekhez hasonló módon.

(26. lépés)

Ebben a lépésben (1B) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (26) általános képletű vegyület A és B⁶ jelölésű védőcsoportjait eltávolítjuk közömbös oldószerben a 22. lépésben ismertetettekhez hasonló módon.

(27. lépés)

Ebben a lépésben (1C) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (27) általános képletű vegyület A és B⁶ jelölésű védőcsoportjait eltávolítjuk közömbös oldószerben a 22. lépésben ismertetettekhez hasonló módon.

(28. lépés)

Ebben a lépésben (28) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (25) általános képletű vegyületet valamely (21) általános képletű vegyülettel - mely kereskedelmi forgalomban kapható vagy előállítható a 18. lépésben ismertetett módon - reagáltatunk közömbös oldószerben

a 25. lépésben ismertetettekhez hasonló módon.

(29. lépés)

Ebben a lépésben (29) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (25) általános képletű vegyületet valamely (19) általános képletű vegyülettel - mely kereskedelmi forgalomban kapható vagy a 16. lépésben ismertett módon előállítható - reagáltatunk közömbös oldószerben a 25. lépésben ismertetettekhez hasonló módon.

(30. lépés)

Ebben a lépésben (30) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (25) általános képletű vegyületet valamely (17) általános képletű vegyülettel - mely kereskedelmi forgalomban kapható vagy a 15. lépésben ismertett módon előállítható - reagáltatunk közömbös oldószerben a 25. lépésben ismertetettekhez hasonló módon.

(31. lépés)

Ebben a lépésben (1D) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (28) általános képletű vegyületet védőcsoport lehasítására alkalmas reagenssel reagáltatunk közömbös oldószerben a 22. lépésben ismertetettekhez hasonló módon.

(32. lépés)

Ebben a lépésben (1E) általános képletű vegyületeket

állítunk elő úgy, hogy valamely (29) általános képletű vegyületet védőcsoport lehasítására alkalmas reagenssel reagáltatunk közömbös oldószerben a 22. lépésben ismertetettekhez hasonló módon.

(33. lépés)

Ebben a lépésben (1F) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (30) általános képletű vegyületet védőcsoport lehasítására alkalmas reagenssel reagáltatunk közömbös oldószerben a 22. lépésben ismertetettekhez hasonló módon.

A találmány szerinti vegyületek gyógyhatását a következő kísérleti példával igazoljuk.

1. kísérleti példa

IV. típusú kollagenázokra kifejtett gátló hatás

A IV. típusú kollagenázok aktivitását Salo és munkatársai által a J. Biol. Chem., 258, 3058-3063 (1983) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel vizsgáljuk.

Közelebbről, az aktivitást úgy vizsgáljuk, hogy mérjük a kollagén hasítását humán melanoma-sejteket tartalmazó szérummentes táptalajból nyert IV. típusú kollagenázokat, illetve szubsztrátumként radioaktív módon jelzett egér EHS-tumorból nyert IV. típusú kollagéneket használva.

A IV. típusú kollagenázokra kifejtett gátló hatást úgy állapítjuk meg, hogy kiszámítjuk az enzim-reakció százalékos gátlását azokban az esetekben, amikor kísérleti vegyületet adtunk a reakcióelegyhez.

Az IC₅₀ dimenzióban kapott eredményeket a 2. táblázatban adjuk meg.

2. táblázat

A kísérleti vegyületet

ismertető példa sorszáma

IC₅₀ (nmól/ml)

3. példa	0,33
4. példa	0,35
5. példa	0,36
14. példa	0,82
16. példa	0,042
17. példa	0,27
18. példa	0,027
19. példa	0,080
20. példa	0,073
21. példa	0,28
27. példa	0,16
29. példa	0,25
30. példa	0,24
32. példa	0,75
33. példa	0,064
34. példa	0,037
35. példa	0,20
108. példa	1,4
109. példa	4,3
110. példa	18,5

A találmány szerinti vegyületek kiváló gátló hatást fejtenek ki IV. típusú kollagenázokra, így felhasználhatók az angiogenezis, továbbá a rák megbetegedések vagy rák-metasztázis gátlására. Ha a találmány szerinti vegyületeket ilyen célra alkalmazzuk, akkor a legkülönbözőbb gyógyászati készítmények formájában hasznosíthatjuk. Így például orális beadás esetén használhatunk tablettákat, kapszulákat, porokat, granulákat vagy szirupokat; vagy parenterális beadás esetén injekciókat (intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután), szemcseppeket vagy kúpokat. Ezeket a gyógyászati készítményeket hagyományos módszerekkel állíthatjuk elő úgy, hogy a hatóanyagot a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal, például hígítóanyagokkal, kötőanyagokkal, szétesést elősegítő anyagokkal, csúsztatókkal, ízesítővel, szolubilizátorokkal, szuszpendálószerrel és/vagy bevonószerrel együtt hasznosítjuk. Bár a konkrét esetben alkalmazott dózis függ a beteg tüneteitől, korától, testtömegétől, a beadás módjától és a készítmény formájától, rendszerint felnőtt esetén a napi dózis 50 mg és 1000 mg közötti.

A találmányt közelebbről a következő példákkal és referenciapéldákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-(4S)-5-metil-3-oxo-hexán-4-il-amid

75 mg, a 16. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-ami-

no-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-(4S)-5-metil-3-oxo-hexán-4-il-amid 3,0 ml metanollal készült oldatát katalitikusan redukáljuk 8 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhor-
dozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogéngáz-atmosz-
férában szobahőmérsékleten 1,8 órán át végzett keverés út-
ján. A reakció befejeződése után a katalizátort kiszűrjük,
majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradé-
kot preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük
alá 20 cm·20 cm nagy, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen fut-
tatószerként kloroform és metanol 10:1 térfogatarányú ele-
gyét, majd előhívószerként etil-acetát és metanol 10:1 tér-
fogatarányú elegyét használva. Így 28 mg mennyiségben a cím-
szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.: 0,77 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,84 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,93 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,09 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,13-2,68 (15H, komplex), 2,57 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 2,70-3,18 (2H, komplex), 3,98 (1H, széles d, $J=5,9$ Hz), 4,64 (1H, dd, $J=8,6, 4,6$ Hz), 4,85 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,37 (1H, széles s), 7,64 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 9,91 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film), cm^{-1} :

3300 (m), 2940 (m), 1715 (m), 1660 (s), 1625 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=426,2851$

($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$); számított érték: 426,2842

$[\alpha]_D^{26} = 30,6^\circ$ ($c=1,00$, EtOH)

2. példa

**N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-
-piperazinsav-(4S)-6-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid**

Az 1. példában ismertetett módszer szerint katalitikus redukálás útján eltávolítjuk 24 mg, a 23. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-(4S)-6-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid védőcsoportjait. A terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, eluálószerként pedig etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 10 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,78-0,98 (9H, komplex), 1,09 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,12-2,11 (15H, komplex), 2,18-2,50 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,70-3,12 (2H, komplex), 4,00 (1H, m), 4,65 (1H, széles d, J=5,3 Hz), 4,87 (1H, széles d, J=11,9 Hz), 5,28 (1H, széles s), 7,68 (1H, széles d, J=5,3 Hz), 9,90 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3300 (m), 2945 (m), 1720 (m), 1660 (s), 1625 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M+H]⁺=441,3069

(C₂₂H₄₁N₄O₅); számított érték: 441,3077

$[\alpha]_D^{26} = -32,5^\circ$ (c=1,00, CHCl₃)

3. példa

2-(S)-[N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-hep-

**til]- (S)-piperazinil]-amino-izovaleriánsav-N-metil-N-metoxi-
-amid**

Az 1. példában ismertetett módszer szerint katalitikus redukálás útján eltávolítjuk 39 mg, a 24. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(S)-[N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]- (S)-piperazinil]-amino-izovaleriánsav-N-metil-N-metoxi-amid védőcsoportjait. A terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 17:1 térfogatarányú elegyét, eluálószerként pedig etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 18 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,69-1,06 (9H, komplex), 1,10-2,44 (14H, komplex), 2,57 (1H, t, J=12,5 Hz), 2,82 (1H, m), 3,00 (1H, széles d, J=12,5 Hz), 3,26 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,97 (1H, széles d, J=6,6 Hz), 4,95 (1H, széles t, J=7,5 Hz), 5,08 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,47 (1H, s), 8,16 (1H, széles d, J=8,6 Hz), 10,6 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3300 (m), 2945 (m), 1630 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=457,2868

(C₂₁H₃₉N₅O₆); számított érték: 457,2836

$[\alpha]_D^{26} = -43,8^\circ$ (c=1,01, EtOH)

4. példa

Metil 2-(2)-[N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-

~~-heptil)-(S)-piperazinil)-amino-izovalerát~~

Az 1. példában ismertetett módszer szerint katalitikus redukálás útján eltávolítjuk 49 mg, a 25. referenciapéldában ismertetett módon előállított metil 2-(S)-[N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinil]-amino-izovalerát védőcsoportjait. A terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kétszer kloroform és metanol 20:1 térfogatarányú elegyét, eluálószerként pedig etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 20 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,67-1,02 (9H, komplex), 1,04-2,60 (15H, komplex), 2,82 (1H, m), 3,01 (1H, széles d, J=12,5 Hz), 3,77 (3H, s), 3,97 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J=7,9 and 5,3 Hz), 4,92 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,38 (1H, s), 7,74 (1H, széles d, J=7,3 Hz), 9,82 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3300 (m), 2940 (m), 1730 (m), 1660 (s), 1625 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=428,2631

C₂₀H₃₆N₄O₆); számított érték: 428,2635

$[\alpha]_D^{26} = -27,0^\circ$ (c=1,02, EtOH)

5. példa**terc-Butil 2-(S)-[N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinil)-amino-izovalerát**

Az 1. példában ismertetett módszer szerint katalitikus

redukálás útján eltávolítjuk 42 mg, a 26. referenciapéldában ismertetett módon előállított terc-butil 2-(S)-[N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinil]-amino-izovalerát védőcsoportjait. A terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kétszer kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, eluálószerként pedig etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 16 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,72-0,97 (9H, komplex), 1,11-2,38 (14H, komplex), 1,48 (9H, s), 2,49 (1H, dd, J=12,5 és 11,2 Hz), 2,83 (1H, m), 3,01 (1H, széles d, J=11,9 Hz), 3,96 (1H, m), 4,47 (1H, m), 4,89 (1H, d, J=11,2 Hz), 5,38 (1H, széles s), 7,54 (1H, széles d, J=7,9 Hz), 9,86 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3320 (m), 2945 (m), 1720 (w), 1665 (m), 1630 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=470,3110

C₂₃H₄₂N₄O₆; számított érték: 470,3104

$[\alpha]_D^{26} = -36,6^\circ$ (c=1,00, EtOH)

6. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsav-terc-butyl-észter

Az 1. példában ismertetett módszer szerint katalitikus redukálás útján eltávolítjuk 34 mg, a 29. referenciapéldá-

ban ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsav-terc-butyl-észter védőcsoportjait. A terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagéllemezen, futtatószerként kétszer kloroform és metanol 20:1 térfogatarányú elegyét, eluálószerként pedig etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 14 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, hexán és etil-acetát elegyéből végzett átkristályosítás után 110-111 °C olvadáspontú színtelen kristályok alakjában.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,12-2,04 (11H, komplex), 1,48 (9H, s), 2,18-2,49 (3H, komplex), 2,71 (1H, m), 3,07 (1H, széles d, J=13,2 Hz), 4,00 (1H, m), 4,16 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,19 (1H, d, J=4,0 Hz), 9,03 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3240 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1630 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=371,2397

C₁₈H₃₃N₃O₅); számított érték: 371,2419

[α]_D²⁶ = +30,4° (c=0,50, EtOH)

7. példa

N²-(3-Hidroxi-amino-karbonil)-propionil)-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

Az 1. példában ismertetett módon 84 mg, a 35. példában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-(3-benzil-oxi-amino-karbonil-propionil)-(S)-piperazinsav-

-terc-butil-észter védőcsoportjait eltávolítjuk. Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el, amikor 36 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

1,41 (1H, m, átfed δ 1,48-hoz), 1,48 (9H, s), 1,61 (1H, m), 1,86 (1H, m), 2,18 (1H, széles d, $J=13,2$ Hz), 2,33-2,58 (2H, komplex), 2,66-3,12 (4H, komplex), 4,28 (1H, széles d, $J=12,5$ Hz), 5,14 (1H, dd, $J=4,6$ és $1,3$ Hz), 7,6-8,6 (1H, széles s), 9,59 (1H, m)

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3250 (m), 2945 (m), 1725 (s), 1640 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=301,1631$

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$; számított érték: 301,1636

$[\alpha]_D^{26} = -12,9^\circ$ ($c=1,01$, EtOH).

8. példa

N^2 -(3-Hidroxi-amino-karbonil-propionil)-(S)-piperazinsav-(4S,5S)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid

Az 1. példában ismertetett módon 111 mg, a 37. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -(3-benzil-oxi-amino-karbonil)-(S)-piperazinsav-(4S,5S)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid védőcsoportjait eltávolítjuk katalitikus redukálás útján. A kapott terméket fordított fázisú preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezekből 2 lemezt használva, eluálószerként víz és metanol 1:1 térfogatarányú elegyének hasznosítása mellett. Így 53 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kap-

juk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,92 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,07 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,28 (1H, m), 1,42-2,23 (6H, komplex), 2,34-2,52 (2H, komplex), 2,55 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 2,75 (1H, m), 2,85-3,13 (3H, komplex), 4,58 (1H, dd, $J=7,9$ and 5,3 Hz), 4,64 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,27 (1H, d, $J=4,6$ Hz), 7,31 (1H, m), 8,12-8,83 (1H, széles s), 9,83 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3280 (s), 2965 (s), 1715 (s), 1635 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}-\text{OH}]^+=354,2261$

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$; számított érték: 354,2266

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -12,2^\circ$ ($c=1,97$, CHCl_3)

9. példa

N^2 -[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)- -piperazinsav-metil-észter

Jeges hűtés közben 34 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav 2,0 ml etil-acetáttal készült oldatához hozzáadunk dietil-éteres diazo-metán-oldatot addig, míg a nitrogéngáz fejlődése alábbhagy. A reakció befejeződése után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 30:1 térfogatarányú elegyét használva. Ekkor 11 mg mennyiségű terméket ka-

punk. Ezután az 1. példában ismertetett módon az így kapott vegyület védőcsoportjait katalitikus redukálás útján eltávolítjuk, majd a kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 10 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 25:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 4,2 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,83 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,10-2,01 (11H, komplex), 2,22 (1H, m), 2,30 (1H, dd, J=14,2 és 3,6 Hz), 2,54 (1H, dd, J=14,2 és 11,2 Hz), 2,73-3,14 (2H, komplex), 3,77 (3H, s), 3,95 (1H, m), 4,20 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,34 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,35-8,20 (1H, m), 9,18 (1H, m).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3245 (m), 2950 (s), 1735 (s), 1630 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=329,1965

C₁₅H₂₇N₃O₅); számított érték: 329,1950

[α]_D²⁶ = -15° (c=0,35, EtOH)

10. példa

N²-[2-(R)-(Oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk 127 mg, a 12. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

védőcsoportjait katalitikus redukálás útján. Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon való feldolgozással 63 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,11-1,70 (1 OH, komplex), 1,48 (9H, s), 1,89 (1H, m), 2,03-2,38 (2H, komplex), 2,52 (1H, m), 2,82-3,13 (2H, komplex), 3,98 (1H, széles s), 4,28 (1H, széles d, $J=10,6$ Hz), 5,20 (1H, s).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3225 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1640 (széles s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=372,2517$

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$; számított érték: 372,2499

$[\alpha]_D^{26} = -10,7^\circ$ ($c=1,00$, EtOH)

11. példa

**N^2 -[2-(R)-(Oxi-amino-karbonil)-metil-4-metil-1-oxo-pentil]-
-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk 20 mg, a 46. referenciapéldában ismertetett módon előállított terc-butyl N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-4-metil-1-oxo-pentil]-(S)-piperazin-karboxilát védőcsoportjait katalitikus redukálás útján. Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon való feldolgozással 63 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,89 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,93 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,10-1,70 (4H, komplex), 1,48 (9H, s), 1,88 (1H, m), 2,19 (1H, széles d, $J=11,6$ Hz), 2,30 (1H, széles d, $J=11,6$ Hz), 2,50 (1H, m),

2,71-3,12 (3H, komplex), 4,03 (1H, széles d, $J=5,9$ Hz), 4,25 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,20 (1H, széles s), 9,39 (1H, s).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3240 (s), 2960 (s), 1725 (s), 1630 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=357,2270$

$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$; számított érték: 357,2264

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -12,3^\circ$ ($c=0,51$, EtOH)

12. példa

terc-Butil N^1 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-piperazin-karboxilát

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk 32 mg, a 58. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter védőcsoportjait katalitikus redukálás útján. Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon való feldolgozással 15 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,12-1,70 (16H, komplex), 1,49 (9H, s), 1,88 (1H, m), 2,18 (1H, széles d, $J=11,7$ Hz), 2,30 (1H, széles d, $J=11,;$ Hz), 2,53 (1H, m), 2,75-3,36 (2H, komplex), 3,93 (1H, m), 4,27 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,20 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3230 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1635 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=413,2890$

$\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$; számított érték: 413,2890

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -11,9^\circ$ ($c=1,00$, EtOH)

13. példa

**N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-
-piperazinsav-N-metil-amid**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk 14 mg, a 60. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-piperazinsav-N-metil-amid védőcsoportjait katalitikus redukálás útján. A kapott terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá, 20 cm · 10 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagélen, futtatószerként kétszer kloroform és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 9 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,05-2,15 (18H, komplex), 2,30 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,80 (3H, d, J=4,6 Hz), 2,83 (1H, m), 3,03 (1H, széles d, J=11,9 Hz), 3,84 (1H, m), 4,64 (1H, d, J=9,9 Hz), 5,05 (1H, széles s), 6,55 (széles s), 9,2-9,8 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3260 (s), 2930 (s), 1650 (s), 1625 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=352,2466

C₁₈H₃₂N₃O₄); számított érték: 352,2466

[α]_D²⁶ = -3,4° (c=0,82 EtOH)

14. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-

-piperazin-karbonsav-N-metil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N-metil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet metil-amin és 45 mg, a 70. referencia-példában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 10 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, J=6,5 Hz), 0,99-1,95 (13H, komplex), 2,05 (1H, széles d, J=10,6 Hz), 2,29 (1H, dd, J=13,9 és 3,3 Hz), 2,52 (1H, széles t, J=13,9 Hz), 2,79 (3H, d, J=4,6 Hz), 2,81 (1H, átfedés 2,79 p.p.m.-hez), 3,02 (1H, d, J=13,2 Hz), 3,88 (1H, m), 4,67 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,06 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=4,6 Hz), 9,52-9,91 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3271 (m), 2929 (s), 1648 (s), 1626 (s).

Tömegspektrum: [M-H₂O]⁺=324

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=342,2256

C₁₆H₃₀N₄O₄); számított érték: 342,2267

[α]_D²⁶ = -9,3° (c=0,90, EtOH)

15. példa

**N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-
-piperazinsav-N,N-dimetil-amid**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N,N-dimetil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet dimetil-amin és 41 mg, a 70. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá, 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 21 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,12-2,07 (14H, komplex), 2,29 (1H, dd, J=13,9 és 4,0 Hz), 2,53 (1H, dd, J=13,9 és 12,2 Hz), 2,70-3,19 (átfedés 2H-hoz, 3,06 p.p.m. és 2,94 p.p.m.), 2,94 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,92 (1H, m), 5,26 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,51 (1H, széles s), 8,01-8,5 (1H, széles s), 9,41-9,70 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3249 (m), 2929 (s), 1645 (s), 1625 (s).

Tömegspektrum [M]⁺=356

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M+H]⁺=357,2511

C₁₇H₃₃N₄O₄); számított érték: 357,2502

$[\alpha]_D^{26} = +5,9^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

16. példa

**N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-(S)-
-piperazinsav-N-metil-amid**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N-metil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet metil-amin és 46 mg, a 80. referencia-példában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-(S)-piperazin-karbonsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 20 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,00-1,95 (15H, komplex), 2,05 (1H, széles d, $J=3,3$ Hz), 2,28 (1H, széles d, $J=3,3$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J=13,9$ és 11,2 Hz), 2,78 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 2,82 (1H, m), 3,02 (1H, széles d, $J=12,5$ Hz), 3,87 (1H, m), 4,73 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,06 (1H, széles s), 6,93 (1H, m), 9,91-10,12 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3268 (m), 2928 (s), 1652 (s), 1626 (s).

Tömegspektrum: $[M+H]^+=357$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=357,2493$

$C_{17}H_{33}N_4O_4$); számított érték: 357,2502

$[\alpha]_D^{26} = -9,5^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

17. példa

**N^2 -[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-(S)-
-piperazinsav-N,N-dimetil-amid**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N,N-dimetil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet dimetil-amin és 49 mg, a 80. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 10 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,83 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,05-1,78 (14H, komplex), 1,80-2,04 (2H, komplex), 2,26 (1H, széles d, $J=12,5$ Hz), 2,50 (1H, széles t, $J=12,5$ Hz), 2,72-3,12 (2H, komplex), 2,93 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,90 (1H, m), 5,24 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,53 (1H, m).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3260 (m), 2940 (s), 1625 (s).

Tömegspektrum $[M+H]^+=371$.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=371,2677$

$C_{18}H_{35}N_4O_5$); számított érték: 371,2658

$[\alpha]_D^{26} = +7,2^\circ$ ($c=0,81$, EtOH)

18. példa

**N^2 -[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-
-piperazinsav-N-metil-amid**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N-metil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet metil-amin és 52 mg, a 90. referencia-példában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 7 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,04-2,12 (22H, komplex), 2,19-2,63 (2H, komplex), 2,79 (3H, d, $J=3,3$ Hz), 2,80 (1H, m), 3,03 (1H, széles d, $J=13,2$ Hz), 3,85 (1H, m), 4,64 (1H, széles d, $J=11,9$ Hz), 5,05 (1H, széles s), 6,68 (1H, m), 9,48-9,76 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3267 (m), 2855 (s), 1652 (s), 1625 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=398$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M-H_2O]^+=380,2809$

$C_{20}H_{36}N_4O_3$); számított érték: 380,2787

$[\alpha]_D^{26} = -8,9^\circ$ ($c=0,61$, EtOH)

19. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-dodecil]-(S)-piperazinsav-N,N-dimetil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N,N-dimetil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet dimetil-amin és 50 mg, a 90. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-dodecil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 27 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,06-1,78 (20H, komplex), 1,80-2,02 (2H, komplex), 2,29 (1H, dd, $J=14,5$ és 4,0 Hz), 2,52 (1H, dd, $J=14,5$ és 10,9 Hz), 2,70-3,12 (2H, komplex), 2,94 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,92 (1H, m), 5,26 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,50 (1H, széles s), 7,92-8,77 (1H, széles m), 9,59 (1H, m).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3262 (m), 2926 (s), 1649 (s), 1627 (s)

Tömegspektrum $[M]^+=412$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=412,3036$

$C_{21}H_{40}N_4O_4$); számított érték: 412,3049

$[\alpha]_D^{26} = +6,8^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

20. példa

N^2 -[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-fenil-butil]-(S)-piperazinsav-N-metil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N-metil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet metil-amin és 45 mg, a 100. referencia-példában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-fenil-butil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 17 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

1,37-2,09 (6H, komplex), 2,32 (1H, dd, $J=14,2$ és $4,3$ Hz), 2,43-2,90 (4H, komplex), 2,76 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 2,97 (1H, d, $J=13,9$ Hz), 3,92 (1H, m), 4,74 (1H, d, $J=12,0$ Hz), 5,07 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 6,82 (1H, széles d, $J=4,0$ Hz), 7,05-7,31 (5H, komplex), 9,69-10,10 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3440 (m), 3270 (m), 2939 (m), 1640 (s), 1629 (s).

Tömegspektrum $[M+H]^+=363$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=362,1947$

$C_{18}H_{26}N_4O_4$); számított érték: 362,1954

$[\alpha]_D^{26} = +1,0^\circ$ (c=1,0, EtOH)

21. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-fenil-butil]-(S)-piperazinsav-N,N-dimetil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N,N-dimetil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet dimetil-amin és 48 mg, a 100. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-fenil-butil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kapunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 9 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

1,37-2,04 (6H, komplex), 2,32 (1H, m), 2,48-2,69 (3H, komplex), 2,71-3,12 (2H, komplex), 2,92 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,97 (1H, m), 5,26 (1H, széles d, $J=12,5$ Hz), 5,52 (1H, széles d, $J=2,6$ Hz), 7,08-7,30 (5H, komplex).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3250 (m), 2925 (m), 1625 (s).

Tömegspektrum $[M+Me]^+=361$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=376,2126$

$C_{19}H_{28}N_4O_4$); számított érték: 376,2110

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +19,8^{\circ}$ ($c=0,71$, EtOH)

22. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)- -piperazinsav-N,N-dimetil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N,N-dimetil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet dimetil-amin és 50 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 25 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,85 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,12-2,09 (12H, komplex), 2,38 (1H, dd, $J=14,2$ és 4,0 Hz), 2,53 (1H, dd, $J=14,2$ és 10,8 Hz), 2,70-3,13 (2H, komplex), 2,93 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,92 (1H, m), 5,26 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,51 (1H, széles s), 9,28-9,92 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3265 (m), 2990 (s), 1635 (s), 1625 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=342$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=342,2284$

C₁₆H₃₀N₄O₄); számított érték: 342,2267

23. példa

N²-(4-Hidroxi-amino-1,4-dioxo-butyl)-(S)-piperazinsav-N,N-dimetil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N,N-dimetil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet dimetil-amin és 70 mg, a 36. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-(3-benzil-oxi-amino-karbonil-propionil)-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 25 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

1,47-1,79 (2H, komplex), 1,82-2,03 (2H, komplex), 2,29-2,56 (2H, komplex), 2,62-3,18 (4H, komplex), 2,94 (3H, s), 3,07 (3H, s), 5,18 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,45 (1H, t, J=4,0 Hz), 9,50-9,89 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3260 (m), 2942 (m), 1630 (s).

Tömegspektrum [M]⁺=272

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=272,1471

C₁₁H₂₀N₄O₄); számított érték: 272,1484

[α]_D²⁶ = +4,0° (c=1,0, EtOH)

24. példa

N²-(4-Hidroxi-amino-1,4-dioxo-butil)-(S)-piperazinsav-N-metil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N-metil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet metil-amin és 82 mg, a 36. referencia-példában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-(3-benzil-oxi-amino-karbonil-propionil)-(S)-piperazin-karbonsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagéllemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 24 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

1,41-1,65 (2H, komplex), 1,80 (1H, m), 2,21 (1H, széles d, J=13,1, Hz), 2,37 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,65-2,88 (2H, komplex), 2,76 (3H, s), 2,90-3,01 (2H, komplex), 5,03 (1H, e3d, J=4,0 és 3,0 Hz).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3265 (m), 2941 (m), 1641 (s).

Tömegspektrum [M]⁺=258

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=258,1331

C₁₀H₁₈N₄O₄); számított érték: 258,1328

[α]_D²⁶ = -33,5° (c=1,0, EtOH)

25. példa

**N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-
-piperazinsav-pirrolidinil-amid**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan pirrolidinil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet pirrolidin és 42 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 15 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,01-2,08 (16H, m), 2,30 (1H, dd, J=13,9 és 4,0 Hz), 2,53 (1H, dd, J=13,9 és 10,9 Hz), 2,83 (1H, m), 3,03 (1H, széles d, J=13,2 Hz), 3,29-3,71 (4H, m), 3,91 (1H, m), 5,30 (1H, m), 5,32 (1H, széles s), 7,88-8,44 (1H, széles s), 9,28-9,70 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3250 (m), 2940 (s), 1655 (m), 1620 (s), 1625 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=368,2404

C₁₈H₃₂N₄O₂); számított érték: 368,2424

26. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-

-piperazinsav-N,N-dimetil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N,N-dimetil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet dimetil-amin és 42 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 19 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,85 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,11 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,13-2,08 (15H, komplex), 2,29 (1H, dd, J=14,5 és 4,0 Hz), 2,52 (1H, dd, J=14,5 és 11,0 Hz), 2,81 (1H, dd, J=13,9 és 11,9 Hz), 3,04 (1H, széles d, J=13,9 Hz), 3,08-3,47 (3H, komplex), 3,53 (1H, m), 3,90 (1H, m), 5,32 (1H, d, J=11,2 Hz), 5,43 (1H, d, J=5,3 Hz), 7,97-8,62 (1H, széles s), 9,25-9,69 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3255 (m), 2940 (m), 1620 (s).

Tömegspektrum [M]⁺=370.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=370,2584

C₁₈H₃₄N₄O₄); számított érték: 370,2580

27. példa

**N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-
-piperazinsav-N-etil-amid**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N-etil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet etil-amin és 45 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagéllemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 19 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,12 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,15-1,95 (11H, komplex), 2,05 (1H, m), 2,28 (1H, dd, J=13,9 és 3,3 Hz), 2,51 (1H, dd, J=13,9 és 11,2 Hz), 2,85 (1H, m), 3,02 (1H, széles d, J=12,5 Hz), 3,26 (2H, m), 3,91 (1H, m), 4,72 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,05 (1H, s), 6,74 (1H, széles s), 9,73-10,12 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3255 (m), 2910 (m), 1645 (s), 1605 (s).

Tömegspektrum [M+NHEt]⁺=298.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M+NHEt]⁺=298,1771

C₁₄H₂₄N₄O₄); számított érték: 298,1767

28. példa

**N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-
-piperazinsav-piperazin-amid**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N-benzil-piperazinil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet N-benzil-piperazin és 43 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 6 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,12-1,77 (10H, komplex), 1,79-2,02 (2H, komplex), 2,20-2,63 (7H, komplex), 2,80 (1H, m), 3,02 (1H, széles d, J=13,2 Hz), 3,32-3,78 (4H, komplex), 3,88 (1H, m), 5,17 (1H, d, J=11,5 Hz), 5,50 (1H, dd, J=5,6 és 2,3 Hz), 9,00-9,44 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3250 (m), 2920 (s), 1630 (s), 1620 (s).

Tömegspektrum [M-H₂O]⁺=365

29. példa

**N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-
-piperazinsav-amid**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan amid-származék védőcsoportjait, amelyet ammónia és 46 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 10 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CD₃OD), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,17-1,78 (10H, komplex), 1,97 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,15 (1H, dd, J=13,9 és 5,9 Hz), 2,38 (1H, dd, J=13,9 és 9,2 Hz), 2,78-3,08 (2H, komplex), 3,94 (1H, m), 5,13 (1H, széles d, J=5,1 Hz).

IR-spektrum (KBr, pellet):

3267 (m), 2930 (s), 1683 (s), 1628 (s).

Tömegspektrum [M-NH₂]⁺=298

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M+NH₂]⁺=298,1758

C₁₄H₂₄N₃O₄); számított érték: 298,1766

$[\alpha]_D^{26} = +6,4^\circ$ (c=0,41, EtOH)

30. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-N-izobutil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk kataliti-

kus redukálás útján egy olyan N-izobutil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet izobutil-amin és 42 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 18 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,89 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,04-2,09 (13H, komplex), 2,23 (1H, m), 2,47 (1H, m), 2,69-3,08 (3H, komplex), 3,16 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,75 (1H, széles d, J=10,6 Hz), 5,09 (1H, széles s), 7,01 (1H, m).

IR-spektrum (KBr, pellet):

3276 (m), 2958 (s), 2931 (s), 1645 (s), 1629 (s).

Tömegspektrum [M+H₂O]⁺=352.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=370,2583

C₁₈H₃₄O₄N₄); számított érték: 370,2580

31. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazinsav-butil-észter

Az 1. példában ismertetett módszer szerint 32 mg, a 69. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-

-1-oxo-oktil]-(*S*)-piperazinsav-terc-butyl-észter védőcsoportjait eltávolítjuk katalitikus redukálás útján. A terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, eluálószerként pedig etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 17 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,16-1,70 (12H, komplex), 1,48 (9H, s), 1,86 (1H, m), 2,19 (1H, széles d, $J=14,4$ Hz), 2,32 (1H, dd, $J=13,9$ és $3,7$ Hz), 2,56 (1H, széles dd, $J=13,9$ és $11,0$ Hz), 2,84 (1H, széles t, $J=15,0$ Hz), 3,01 (1H, széles d, $J=14,4$ Hz), 3,90 (1H, m), 4,15-4,47 (1H, széles s), 5,20 (1H, d, $J=3,9$ Hz).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3233 (m), 2931 (s), 1728 (s), 1633 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=385$.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=385,2576$

C₁₉H₃₅N₃O₅); számított érték: 385,2577

$[\alpha]_D^{26} = -11,4^\circ$ (c=1,0 EtOH)

o.p.: 61-63 °C.

32. példa

N²-[2-(*R*)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-metil-pentil]-(*S*)-piperazinsav-N,N-dimetil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N,N-dimetil-amid-származék

védőcsoportjait, amelyet dimetil-amin és 49 mg, a 101. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-metil-pentil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 20 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,92 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,20 (1H, m), 1,38-1,78 (4H, komplex), 1,80-2,04 (2H, komplex), 2,28 (1H, dd, J=13,9 és 4,0 Hz), 2,49 (1H, dd, J=13,9 és 11,2 Hz), 2,70-3,17 (2H, komplex, átfedés 3,06 p.p.m. és 2,94 p.p.m.-hez), 2,94 (3H, s), 3,06 (3H, s), 4,04 (1H, m), 5,26 (1H, d, J=11,2 Hz), 5,52 (1H, széles s), 8,15-8,61 (1H, széles s), 9,42-9,74 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3363 (m), 2954 (s), 1625 (s).

Tömegspektrum [M+H]⁺=329.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M+H]⁺=329,2195

C₁₄H₂₄N₄O₄); számított érték: 298,1767

$[\alpha]_D^{26} = +3,1^\circ$ (c=1,0 EtOH)

33. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-

-piperazinsav-N,N-dimetil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N,N-dimetil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet dimetil-amin és 49 mg, az 59. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 25 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,02-1,78 (16H, komplex), 1,81-2,04 (2H, komplex), 2,29 (1H, dd, J=14,5 és 4,0 Hz), 2,52 (1H, dd, J=14,5 és 10,9 Hz), 2,70-3,11 (2H, komplex), 2,94 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,93 (1H, m), 5,26 (1H, d, J=11,2 Hz), 5,51 (1H, széles s), 8,09-8,62 (1H, széles s), 9,50-9,72 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3250 (w), 2910 (s), 1635 (s), 1625 (s).

Tömegspektrum [M]⁺=384.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=384,2738

C₁₉H₃₆N₄O₄); számított érték: 384,2737

34. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-

-piperazinsav-N-etil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N-etil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet etil-amin és 46 mg, a 59. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagéllemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 20 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,12 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,13-1,64 (15H, komplex), 1,66-1,93 (2H, komplex), 2,04 (1H, m), 2,28 (1H, széles dd, J=13,4 és 2,6 Hz), 2,51 (1H, széles t, J=12,5 Hz), 2,85 (1H, m), 3,02 (1H, széles d, J=12,5 Hz), 3,14-3,40 (2H, komplex), 3,96 (1H, m), 4,71 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,04 (1H, széles s), 6,73 (1H, széles s), 9,68-10,11 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3273 (m), 2928 (s), 1650 (s), 1626 (s).

Tömegspektrum [M+H₂]⁺=366.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M+H₂O]⁺=366,2625

C₁₉H₃₄N₄O₃; számított érték: 366,2631

[α]_D²⁶ = -5,4° (c=1,0, EtOH)

35. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)- -piperazinsav-N,N-dietil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N,N-dietil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet dietil-amin és 47 mg, a 59. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 8 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,12 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,12-2,05 (21H, komplex), 2,31 (1H, dd, J=13,9 és 3,6 Hz), 2,54 (1H, dd, J=13,9 és 10,6 Hz), 2,79 (1H, m), 3,22-3,44 (2H, komplex), 3,04 (1H, széles d, J=13,9 Hz), 3,16 (1H, dq, J=13,9 és 6,9 Hz), 3,55 (1H, dq, J=14,5 és 7,3 Hz), 3,87 (1H, m), 5,32 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,43 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,40-8,03 (1H, széles s), 9,10-9,43 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

3254 (s), 2856 (s), 1622 (s).

Tömegspektrum [M]⁺=412.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=412,3034

$C_{21}H_{40}N_4O_4$); számított érték: 412,3050

$[\alpha]_D^{26} = -11,8^\circ$ ($c=0,39$, EtOH)

36. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-metil-pentil]-(S)-piperazinsav-N-metil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N-metil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet metil-amin és 33 mg, a 101. referencia-példában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-metil-pentil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 11 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,89 (3H, d, $J=5,9$ Hz), 0,93 (3H, d, $J=5,9$ Hz), 1,22-(1H, m), 1,36-1,97 (5H, komplex), 2,05 (1H, m), 2,28 (1H, dd, $J=13,2$ és 2,6 Hz), 2,49 (1H, dd, $J=13,2$ és 7,9 Hz), 2,77-3,11 (2H, komplex), 2,78 (3H, d, $J=4,0$ Hz), 3,96 (1H, széles d, $J=5,3$ Hz), 4,71 (1H, d, $J=6,9$ Hz), 5,06 (1H, széles d, $J=1,3$ Hz), 6,85 (1H, széles s), 9,58-10,20 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3270 (m), 2960 (m), 1650 (s), 1625 (s).

Tömegspektrum $[M+H]^+=315$.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+ = 315,2019$

$C_{14}H_{27}N_4O_4$; számított érték: 315,2032

$[\alpha]_D^{26} = -10,6^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

37. példa

N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)- -piperazinsav-N-metil-amid

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N-metil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet metil-amin és 59 mg, a 30. referencia-példában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 19 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,01-1,80 (11H, komplex), 2,28 (1H, széles d, $J=12,5$ Hz), 2:33-2,90 (3H, komplex), 2,77 (3H, széles s), 3,05 (1H, széles d, $J=12,5$ Hz), 3,99 (1H, m), 4,20 (1H, széles d, $J=11,2$ Hz), 5,11 (1H, széles s), 7,64 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3255 (m), 2929 (s), 1637 (s).

Tömegspektrum $[M]^+ = 328$.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+ = 328,2108$

$C_{15}H_{28}N_4O_4$); számított érték: 328,2110

$[\alpha]_D^{26} = +70,9^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

38. példa

**N²-[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-
-piperazinsav-N,N-dimetil-amid**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N,N-dimetil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet dimetil-amin és 42 mg, a 30. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 18 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,14-1,75 (10H, komplex), 1,81-2,05 (2H, komplex), 2,28 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 2,70 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,11 (1H, m, átfedés 3,09 p.p.m.-hez), 4,10 (1H, m), 4,95 (1H, dd, $J=11,2$ és 1,3 Hz), 5,43 (1H, dd, $J=5,3$ és 3,3 Hz), 7,53-7,82 (1H, széles s), 8,68-8,92 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3261 (s), 2929 (s), 1622 (s).

Tömegspektrum $[M]^+ = 342$.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+ = 342,2250$

$C_{16}H_{30}N_4O_4$); számított érték: 342,2267

$[\alpha]_D^{26} = +25,6^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

39. példa

**N^2 -[2-(S)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-
-piperazinsav-N-metil-amid**

Az 1. példában ismertetett módon eltávolítjuk katalitikus redukálás útján egy olyan N-metil-amid-származék védőcsoportjait, amelyet metil-amin és 41 mg, a 106. referencia-példában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav kondenzálása útján kaptunk. Az így kapott terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 8 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,03-2,05 (11H, komplex), 2,18-2,91 (4H, komplex), 2,81 (3H, d, $J=4,0$ Hz), 3,06 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 3,79-4,12 (2H, komplex), 5,12 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 9,02-9,53 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3250 (m), 2930 (s), 1635 (s).

Tömegspektrum $[M+H_2]^+ = 310$.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H_2]^+=310,2006$

$C_{15}H_{26}N_4O_3$); számított érték: 310,2005

$[\alpha]_D^{26} = -70,2^\circ$ ($c=0,28$, EtOH)

40. példa

**N^2 -[2-(S)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-pentil]-(S)-
-piperazinsav-terc-butil-észter**

Az 1. példában ismertetett módszer szerint 40 mg, a 105. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(S)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazinsav-terc-butil-észter védőcsoportjait eltávolítjuk katalitikus redukálás útján. A terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 13:1 térfogatarányú elegyét, eluálószerként pedig etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 16 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,17-1,98 (11H, komplex), 1,48 (9H, s), 2,05-2,50 (3H, komplex), 2,72 (1H, dq, $J=2,3$ és 12,9 Hz), 3,08 (1H, dd, $J=13,7$ és 1,9 Hz), 4,00 (1H, m), 4,16 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,19 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 8,78-9,33 (1H, széles s).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3245 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1650 (s), 1630 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=371$.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=371,2408$

$C_{18}H_{33}N_3O_5$); számított érték: 371,2421

$[\alpha]_D^{26} = -30,2^\circ$ ($c=0,48$, EtOH)

1. Referenciapéllda

N-(Benzil-oxi-karbonil)-izoleucin-(N-metil-N-metoxi)-amid

15 mg N-(benzil-oxi-karbonil)-L-izoleucin 200 ml di-
klór-metánnal készült oldatát 0 °C-ra lehűtjük, majd az ol-
dathoz egymás után 5,8 g N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklo-
ridot, 11,7 g diciklohexil-karbodiimidet (DCC), 10 ml diizo-
propil-etil-amint és 70 ml 4-(dimetil-amino)-piridint adunk.
Az így kapott reakcióelegyet 0 °C-on 2,3 órán át keverjük,
majd a kivált anyagot kiszűrjük és a szűrletet sósavba önt-
jük. A kapott savas vizes elegyet etil-acetáttal extrahál-
juk, majd a szerves extraktumot egymás után vízzel, ezután
pedig telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmen-
tes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csök-
kentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szili-
kagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, elu-
álószerként hexán és etil-acetát 5:2 térfogatarányú elegyét
használva. Így 16,9 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet
kapjuk színtelen kristályok alakjában. Vizes metanolból
végzett átkristályosítás után 64-66 °C olvadáspontú
színtelen kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,93 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 1,12 (1H,
m), 1,57 (1H, m), 1,73 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,79 (3H, s),
4,67 (1H, széles t, $J=8,1$ Hz), 5,06 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,13
(1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,35 (1H, széles d, $J=9,8$ Hz), 7,23-7,41

(5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3306 (m), 1719 (s), 1654 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=309,1804$

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$); számított érték: 309,1813

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -4,68^\circ$ ($c=2,01$, EtOH)

2. Referenciapéllda

(4S,5S)-4-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-5-metil-3-oxo-heptán

1,71 g N-(benzil-oxi-karbonil)-L-izoleucil-(N-metil-N-metoxi)-amin 40 ml tetrahidrofuránnal készült, -15°C -ra lehűtött oldatához nitrogéngáz-atmoszféra alatt cseppenként hozzáadunk 16 ml, tetrahidrofuránnal készült 0,99 mólos etil-magnézium-bromid-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 0,6 órán át és szobahőmérsékleten ugyancsak 0,6 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 5 %-os vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldatba öntjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. A szerves extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölötte szárítjuk és az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 és 2:1 térfogatarányú elegyeit használva. Így 871 mg (56,2 %) mennyiségben a célvegyületet kapjuk. Az eluátumból 508 mg mennyiségben a kiindulási anyagként használt izoleucin-származék különíthető el. A célvegyületet vizes metanolból átkristályosítva $57-58^\circ\text{C}$ olvadáspontú színtelen kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,98 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 1,08 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,27 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,52 (1H, dd, $J=7,3$ és 3,9 Hz), 4,36 (1H, dd, $J=8,5$ és 4,6 Hz), 5,09 (2H, s), 5,36 (1H, széles d, $J=8,3$ Hz), 7,24-7,40 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3270 (w), 1710 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=278,1750$

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$; számított érték: 278,1756

3. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-(1-oxo-heptil)-2-oxazolidinon

5,04 g 4-(S)-izopropil-2-oxazolidinon 125 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát nitrogéngáz-atmoszféra alatt -78°C -ra lehűtjük, majd cseppenként hozzáadunk 16 ml, hexánnal készült 1,65 mólos n-butil-lítium-oldatot. 10 percen át tartó keverést követően a reakcióelegyhez 6,4 ml heptanoil-kloridot adunk, majd a keverést ugyanezen a hőmérsékleten további másfél órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet 5 %-os vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. A kapott szerves extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az ekkor kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 8:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 9,69 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,82-0,97 (3H, t, átfedve 0,92 p.p.m.-hez), 0,87 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 0,92 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 1,22-1,45 (6H, komplex), 1,58-1,75 (2H, komplex), 2,38 (1H, d, hep, $J=3,4$ és $6,8$ Hz), 2,77-3,06 (2H, komplex), 4,19 (1H, dd, $J=8,3$ és $3,4$ Hz), 4,26 (1H, t, $J=8,3$ Hz), 4,43 (1H, dt, $J=8,3$ és $3,4$ Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

1784 (s), 1703 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=241,1675$

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$; számított érték: 241,1677

4. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-[2-(R)-terc-butoxi-karbonil-metil)-1-oxo-heptil]-2-oxazolidinon

519 mg 4-(S)-izopropil-3-(1-oxo-heptil)-2-oxazolidinon 15 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát lehűtjük -15°C -ra, majd a kapott oldathoz nitrogéngáz-atmoszférában hozzáadunk 39 ml, tetrahydrofuránnal készült 0,58 mólos lítium-diizopropil-oldatot. Az így kapott reakcióelegyet -78°C -on 10 percen át keverjük, majd hozzáadjuk 1,7 ml terc-butyl-bróm-acetát 5 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát. Az ekkor kapott keverék hőmérsékletét fokozatosan -55°C -ra emelkedni hagyjuk 5,5 órán belüli időben keverés közben. A reakcióelegyet ezután 5 %-os vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az így kapott extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott

maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 697 mg (91,2 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. Vizes metanolból végzett átkristályosítás után 51-53 °C olvadáspontú kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, $J=6,4$ Hz), 0,91 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 0,93 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,14-1,51 (7H, komplex), 1,41 (9H, s), 1,62 (1H, m), 2,38 (1H, d, hep, $J=3,4$ és $6,3$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J=16,6$ és $4,9$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J=16,6$ és $10,3$ Hz), 4,15 (1H m), 4,20 (1H, dd, $J=7,9$ és $3,4$ Hz), 4,25 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 4,43 (1H, dt, $J=7,9$ és $3,4$ Hz).

IR-spektrum (KBr pellet) cm^{-1} :

1763 (s), 1730 (s), 1702 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=356,2449$

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$; számított érték: 356,2437

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +50,8^\circ$ ($c=1,03$, EtOH)

5. Referenciapéllda

2-(R)-(terc-Butil-karbonil-metil)-heptán-karbonsav

691 mg, a 4. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-[2-(R)-terc-butoxi-karbonil-metil]-1-oxo-heptil]-2-oxazolidinon tetrahidrofurán és víz 3:1 térfogatarányú elegyéből 40 ml-rel készült oldatát lehűtjük 0 °C-ra, majd egymás után hozzáadunk 165 mg lítium-hidroxid-hidrátot és 1,0 ml 31 %-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot. Az így kapott reakcióelegyet 0 °C-on másfél órán át kever-

jük, majd 1,5 N vizes nátrium-szulfid-oldatot adunk hozzá. Néhány percen át tartó keverést követően a reakcióelegyet 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldatba öntjük, majd diklór-metánnal mosást végzünk. A vizes fázis pH-értékét ezután 1 és 2 közé beállítjuk 1 N sósavoldattal, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölötte szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 8:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 452 mg (95,1 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,21-1,41 (6H, komplex), 1,43 (9H, s), 1,52 (1H, m), 1,65 (1H, m), 2,38 (1H, dd, $J=16,5$ és 5,3 Hz), 2,62 (1H, dd, $J=16,5$ és 9,2 Hz), 2,80 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

1734 (s), 1709 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=245,1752$

$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_4$; számított érték: 245,1752

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +14,5^\circ$ ($c=1,97$, EtOH)

6. Referenciapéllda

terc-Butil 3-(R)-benzil-oxi-karbonil-oktanoát

440 mg, az 5. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(R)-(terc-butil-karbonil-metil)-heptán-karbonsav 18 ml dimetil-formamiddal készült oldatához egymás után hozzáadunk 305 mg nátrium-hidrogén-karbonátot és 1,0 ml benzil-

-bromidot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. A szerves extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 20:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 476 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,85 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,17-1,32 (6H, komplex), 1,41 (9H, s), 1,50 (1H, m), 1,61 (1H, m), 2,36 (1H, dd, $J=16,5$ és 5,3 Hz), 2,65 (1H, dd, $J=16,5$ és 9,2 Hz), 2,83 (1H, m), 5,09 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,18 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 7,24-7,42 (5H komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} : 1731 (s)

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=335,2230$

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4$; számított érték: 335,2230

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +0,22^\circ$ ($c=7,9$, EtOH)

7. Referenciapéllda

3-(R)-Benzil-oxi-karbonil-oktán-karbonsav

983 mg, a 6. referenciapéldában ismertetett módon előállított terc-butil 3-(R)-benzil-oxi-karbonil-oktanoáthoz hozzáadunk 15 ml, dioxánnal készült 4 mólos sósavoldatot, majd az így kapott reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük.

Ezután a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 30:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 838 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen olaj formájában.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,85, (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,10-1,38 (6H, komplex), 1,42-1,77 (2H, komplex), 2,48 (1H, dd, $J=16,5$ és $4,6$ Hz), 2,78 (1H, dd, $J=16,5$ és $9,2$ Hz), 2,88 (1H, m), 5,14 (2H, s), 7,23-7,48 (5H, komplex), 7,60-9,50 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} : 1735 (s), 1712 (s)

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{NH}_4]^+=278,1527$

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$; számított érték: 278,1518

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +2,4^\circ$ ($c=0,99$, EtOH)

8. Referenciapéllda

2,2,2-Triklór-etil 3-(R)-benzil-oxi-karbonil-oktanoát

Nitrogéngáz-atmoszférában 671 mg, a 7. referenciapéldában ismerttetett módon előállított 3-(R)-benzil-oxi-karbonil-oktán-karbonsav 10 ml benzollal készült oldatához hozzáadunk 2 ml oxalil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet 60°C -on 2 órán át keverjük. Ezután benzolt adunk hozzá, majd csökkentett nyomáson bepárlást végzünk. A reagálatlan oxalil-klorid ledesztillálását követően a maradékot 13 ml tetrahidrofuránban feloldjuk, nitrogéngáz-atmoszféra

alatt, majd az így kapott oldatot $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük, ezt követően pedig egymás után hozzáadunk 1,7 ml triklór-etanolt és 0,23 ml piridint. Az így kapott reakcióelegyet $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 3,3 órán át keverjük, majd 0,5 N vizes sósavoldatba öntjük. Az ekkor kapott savas-vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 15:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 793 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,85 (3H, t, $J=6,6\text{ Hz}$), 1,12-1,39 (6H, komplex), 1,47-1,79 (2H, komplex), 2,60 (1H, dd, $J=15,5$ és $3,3\text{ Hz}$), 2,89 (1H, dd, $J=15,5$ és $9,2\text{ Hz}$), 4,64 (1H, d, $J=11,9\text{ Hz}$), 4,72 (1H, d, $J=11,9\text{ Hz}$), 5,10 (1H, d, $J=11,9\text{ Hz}$), 5,18 (1H, d, $J=11,9\text{ Hz}$), 7,23 - 7,42 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} : 1757 (s), 1736 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=409,0734$

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Cl}_3$; számított érték: 409,0740

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -1,0^{\circ}$ ($c=6.0$, EtOH)

9. Referenciapéllda

2-(R)-(2,2,2-Triklór-etoxi-karbonil)-metil-heptán-karbonsav

924 mg, a 8. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2,2,2-triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil-oktaoátot feloldunk 8 ml metanolban, majd a kapott oldatot katalitikus redukálásnak vetjük alá úgy, hogy 2 órán át hidro-

géngáz-atmoszférában 52 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében keverjük. A reakció befejeződése után a katalizátort eltávolítjuk Celite márkanévű szűrési segédanyaggal végzett szűrés útján, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 30:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 678 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,89 (3H, t, $J=6,5$, Hz), 1,18-1,47 (6H, komplex), 1,47-1,82 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J=15,2$ és $2,9$ Hz), 2,88 (1H, dd, $J=15,2$ és $9,3$ Hz), 2,94 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J=12,0$ Hz), 4,79 (1H, d, $J=12,0$).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} : 1758 (s), 1709 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=319,0261$

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Cl}_3$; számított érték: 319,0271

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +11,1^\circ$ ($c=3,96$ EtOH)

10. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[1-oxo-2-(R)-2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

Nitrogéngáz-atmoszféra alatt 573 mg, a 9. referenciapélldaiban ismertetett módon előállított 2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-heptán-karbonsav 10 ml benzollal készült oldatához hozzáadunk 0,6 ml oxalil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet 50°C -on 2 órán át keverjük. Vízmentes benzol adagolása után a reakcióelegyet csökkentett

nyomáson bepároljuk a fölös oxalil-klorid eltávolítása céljából. Az így kapott maradékot (savklorid) feloldjuk 4 ml tetrahydrofuránban, majd a kapott oldathoz -15°C -on nitrogén-gáz-atmoszférában cseppenként hozzáadjuk 584 mg (S)-N¹-(benzil-oxi-karbonil)-piperazinsav-terc-butyl-észter és 0,37 ml N-etyl-morfolin 7 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához. Az ekkor kapott reakcióelegyet ezután egy éjszakán át keverjük, miközben a hőmérsékletét fokozatosan szobahőmérsékletre emelkedni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet 0,2 N vizes sósavoldatba öntjük, majd a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A kapott szerves extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölözt szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 6:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1004 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen olajként.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,80 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 0,85-2,12 (12H, komplex), 1,43 (9H, s), 2,61 (1H, dd, $J=17,2$ és $3,3$ Hz), 2,94 (1H, dd, $J=17,2$ és $10,0$ Hz), 3,13 (1H, m), 3,42 (1H, m), 4,28 (1H, széles d, $J=11,3$ Hz), 4,61 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 4,77 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,13 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,21 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,27 (1H, dd, $J=4,6$ és $3,9$ Hz), 7,22-7,41 (5H komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} : 1739 (s), 1676 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}]^+=620,1799$

$C_{28}H_{39}N_2O_7Cl_3$); számított érték: 620,1822

$[\alpha]_D^{26} = -7,5^\circ$ ($c=2,04$, $CHCl_3$)

11. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

920 mg, a 10. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadjuk 2,5 ml 1 N vizes ammónium-acetát-oldat és 1,93 g fémcink keverékét, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. A reakció befejeződése után a cinket kiszűrjük, majd a szűrletet 5 %-os vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldatba öntjük. Ezután etil-acetáttal extrahálást végzünk, majd a kapott extraktumot vízzel, ezt követően pedig telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloforom és metanol 20:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 632 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,80 (3H, t, $J=6,3$ Hz), 0,85-2,12 (12H, komplex), 1,43 (9H, s), 2,48 (1H, dd, $J=17,2$ és 4,0 Hz), 2,82 (1H, dd, $J=17,2$ és 11,1 Hz), 3,09 (1 H, m), 3,42 (1H, m), 4,25 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,21 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,27 (1H, dd,

$J=4,6$ és $4,0$ Hz), $7,19-7,41$ (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

1737 (s), 1714 (s), 1675 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=491,2724$

$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_7$; számított érték: $491,2756$

$[\alpha]_D^{26} = -23,1^\circ$ ($c=1,03$, EtOH)

12. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

Tetrahidrofuran és dimetil-formamid 3:1 térfogatarányú elegyéből 20 ml-ben feloldunk 598 mg, a 11. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert, majd az így kapott oldatot -15°C -ra lehűtjük. Ezután hozzáadunk egymás után 202 mg 0-benzil-hidroxilamint, 0,28 ml dietil ciano-foszfónátot (DEPC) és 0,34 ml trietil-amint. Az így kapott reakcióelegyet 2,1 órán át keverjük, majd 1 N vizes sósavoldatba öntjük. A kapott vizet elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd a szerves extraktumot vízzel, ezután pedig telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 60:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 452 mg mennyiségben a kívánt cím szerinti vegyületet és 164 mg mennyiségben reagálatlan kiindulási anyagot (piperazinsav-észter) kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,79 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 0,82-2,10 (12H, komplex), 1,42 (9H, s), 2,10-2,46 (2H, komplex), 3,19 (1H m), 3,42 (1H, m), 4,24 (1H, széles d, $J=11,7$ Hz), 4,82 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,89 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 5,12 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 5,20 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 5,26 (1H, t, $J=3,9$ Hz), 7,20-7,48 (10H, komplex), 7,99 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3426 (m), 1734 (s), 1674 (s)

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=596,3328$

$\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_7$; számított érték: 596,3335

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -30,7^\circ$ ($c=1,03$, EtOH)

13. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav

421 mg, a 12. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butil-észter diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 1,5 ml trifluor-ecetsavat, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,6 órán át keverjük. A reakció befejeződése után a reakcióelegyhez toluolt adunk, majd csökkentett nyomáson bepárlást végzünk. A kapott maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 15:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 351 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,50-3,40 (17H, komplex), 4,11 (1H, m), 4,81 (1H d, $J=11,2$ Hz), 4,88 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,99-5,38 (3H, komplex), 7,05-7,55 (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3224 (m), 1719 (s), 1672 (s).

14. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valin-(N-metil-N-metoxi)-amid

Az 1. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 2,11 g N-(benzil-oxi-karbonil)-L-valint használva 2,21 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,92 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,97 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 2,01 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,63 (1H, dd, $J=9,2$ és $7,3$ Hz), 5,06 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,13 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,42 (1H, széles d, $J=9,2$ Hz), 7,24-7,42 (SH, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3310 (m), 2975 (m), 1720 (s), 1655 (s).

$[\alpha]_D^{26} = +4,4^\circ$ ($c=1,00$, CHCl_3)

15. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-5-metil-3-oxo-hexán

A 2. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 2,21 g N¹-(benzil-oxi-karbonil)-L-valin-(N-metil-N-metoxi)-amidot használva 0,882 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja hexánból végzett átkristályosítás után 49-50 °C.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,77 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,00 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,06 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 2,18 (1H, m), 2,50 (2H, m), 4,36 (1H, dd, $J=8,6$ és 4,0 Hz), 5,06 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,11 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,53 (1H, széles d, $J=8,6$ Hz), 7,23-7,42 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3342 (m), 2967 (m), 1712 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=264,1609$

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$); számított érték: 264,1600

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +74,9^\circ$ ($c=0,99$, CHCl_3)

16. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-(4S)-5-metil-3-oxo-hexán-4-il-amid

A 15. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)-5-metil-3-oxo-hexánt feloldunk 2,0 ml tetrahidrofuránban, majd a kapott oldatot 6 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogéngáz-atmoszférában 40 percen át tartó keveréssel katalitikusan redukáljuk. Ezután a katalizátort kiszűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, nyers termékként 4-(S)-amino-5-metil-3-oxo-hexánt kapva.

46 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsavat feloldunk tetrahidrofurán és dimetil-formamid 5:3 térfogatarányú elegyből 6,4 ml-ben, majd a kapott oldatot 0 °C-ra lehűtjük,

ezután pedig hozzáadunk 0,06 ml DEPC-t és az előzőekben ismertetett módon előállított nyers 4-(S)-amino-5-metil-3-oxo-hexán 4,0 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet 4,7 órán át keverjük, majd a reakció befejeződése után vízbe öntjük. A kapott vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd a szerves extraktumot vízzel, ezután telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 2 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 75 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,66-0,93 (9H, komplex), 1,03 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,08-2,60 (17H, komplex), 3,13 (1H, m), 3,73 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,40 (1H, széles dd, J=7,8 és 5,6 Hz), 4,82 (1H, d, J=12,6 Hz), 4,89 (1H, d, J=12,6 Hz), 4,95 (1H, m), 5,18 (1H, d, J=12,3 Hz), 5,25 (1H, d, J=12,3 Hz), 7,24-7,38 (10H, komplex), 7,95-8,22 (2H, komplex).

17. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-(4S,5S)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid

A 16. referenciapélldában ismertetett módon eljárva, de 83 mg, a 2. referenciapélldában ismertetett módon előállított (4S,5S)-4-(benzil-oxi-karbonil-amino)-5-metil-3-oxo-heptánt

és 115 mg N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsavat használva 85 mg mennyiségben a cím szerinti vegyület állítható elő.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,66-2,12 (23H, komplex), 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,28 (1H, m), 2,46 (2H, széles q, J=7,3 Hz), 3,12 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,21 (1H, t, J=7,0 Hz), 4,82 (1H, d, J=12,2 Hz), 4,87 (1H, d, J=12,2 Hz), 4,92 (1H, m), 5,17 (1H, d, J=11,7 Hz), 5,25 (1H, d, J=11,7 Hz), 7,24-7,48 (10H, komplex), 8,12 (1H, m), 8,27 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3303 (m), 1714 (m), 1667 (s), 1626 (s), 1530 (m).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M+H]⁺=665,3897

C₃₇H₅₃N₄O₇); számított érték: 665,3913

18. Referenciapéllda

N-(Benzil-oxi-karbonil)-D-izoleucin-(N-metil-N-metoxi)-amid

Az 1. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 1,65 g N-(benzil-oxi-karbonil)-D-izoleucint használva 1,56 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen kristályok alakjában, amelyek olvadáspontja vizes metanolból végzett átkristályosítás után 64-66 °C.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,93 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,12 (1H, m), 1,57 (1H, m), 1,73 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,67 (1H, dd, J=9,8 és 8,1 Hz), 5,06 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,13 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,35 (1H, széles d, J=9,8 Hz), 7,23-7,41 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3306 (m), 2965 (m), 1719 (s), 1654 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=309,1804$

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$); számított érték: 309,1813

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +4,54^\circ$ ($c=2,05$, CHCl_3)

19. Referenciapéllda

(4R,5R)-4-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-5-metil-3-oxo-heptán

A 2. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként N-(benzil-oxi-karbonil)-D-izoleucin-(N-metil-N-metoxi)-amidot használva 0,675 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja vizes metanolból végzett átkristályosítás után 57-58 °C.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,98 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 1,04 (1H, m), 1,08 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,27 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,52 (2H, m), 4,36 (1H, dd, $J=8,3$ és 4,6 Hz), 5,09 (2H, s), 5,36 (1H, széles d, $J=8,3$ Hz), 7,24-7,40 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3270 (w), 2966 (M), 1710 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=278,1750$

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$); számított érték: 278,1756

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -72,2^\circ$ ($c=1,00$, CHCl_3)

20. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-(4R,5R)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid

A 16. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de

82 mg, a 19. referenciapéldában ismertetett módon előállított (4R,5R)-4-(benzil-oxi-karbonil-amino)-5-metil-3-oxo-heptánt és 95 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsavat használva 42 mg mennyiségben a cím szerinti vegyület állítható elő, amely kis mennyiségben szennyeződések tartalmaz, de felhasználható a későbbiekben a 109. referenciapéldában ismertetett módon további tisztítás nélkül.

21. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-L-leucin-(N-metil-N-metoxi)-amid

Az 1. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 2,45 g N-(benzil-oxi-karbonil)-L-leucint használva 2,61 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,93 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,97 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,47 (2H, t, J=6,6 Hz), 1,72 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,79 (1H, m), 5,06 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,12 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,37 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,23-7,41 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3306 (m), 2958 (m), 1720 (s), 1660 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=308,1736

C₁₆H₂₄N₂O₄); számított érték: 308,1736

[α]_D²⁶ = -8,4° (c=1,01, CHCl₃)

22. Referenciapéllda

N-(S)-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-metil-3-oxo-heptán

A 2. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 2,49 g N-(benzil-oxi-karbonil)-L-leucin-(N-metil-N-metil)-amidot használva 1,36 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

0,92 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,98 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,08 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,37 (1H, ddd, J=14,3, 9,5 és 5,0 Hz), 1,55 (1H, ddd, J=14,3, 9,2 és 4,1 Hz), 1,71 (1H, m), 2,54 (2H, m), 4,42 (1H m), 5,09 (2H, s), 5,37 (1H, széles d, J=7,3 Hz), 7,24-7,45 (5H, komplex).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3337 (m), 2959 (m), 1713 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum:

$[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}]^+ = 220,1358$

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$; számított érték: 220,1338

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +32,9^\circ$ (c=0,99, CHCl_3)

23. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-(4S)-6-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid

A 16. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de 57 mg, a 22. referenciapéldában ismertetett módon előállított (4S)-4-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-metil-3-oxo-heptánt és 42 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsavat használva 25 mg mennyiségben a cím szerinti vegyület állítható elő, amely kis mennyiségben szennyeződések tartalmaz, de felhasználható a

2. példa szerinti reakcióban további tisztítás nélkül.

24. Referenciapéllda

2-(S)-[N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav]-amino-izovaleriánsav-N-metil-N-metoxi-amid

A 16. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de 96 mg, a 14. referenciapéldában ismertetett módon előállított N-(benzil-oxi-karbonil-amino)-L-valin-(N-metil-N-metoxi)-amidot és 48 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazin-karbonsavat használva 40 mg mennyiségben a cím szerinti vegyület állítható elő, amely kis mennyiségben szennyeződések tartalmaz, de felhasználható a 3. példa szerinti reakcióban további tisztítás nélkül.

25. Referenciapéllda

Metil 2-(S)-[N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinil]-amino-izovalerát

Tetrahidrofurán és dimetil-formamid 3:1 térfogatarányú elegyből 3,6 ml-ben feloldunk 41 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsavat, majd az így kapott oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Ezután az oldathoz nitrogéngáz-atmoszférában egymás után hozzáadunk 39 mg L-valin-metil-észter-hidrokloridot, 0,025 ml trietil-amint és 0,04 ml DEPC-t. Az így kapott reak-

cióelegyet egy éjszakán át keverjük, miközben a hőmérsékletét fokozatosan szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-szulfát-oldatba öntjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. A kapott szerves extraktumot egymás után vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot preparatív vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 15:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 49 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely ugyan kis mennyiségű szennyeződést tartalmaz, azonban felhasználható a 4. példa szerinti reakcióban további tisztítás nélkül.

26. Referenciapélda

terc-Butil 2-(S)-[N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinil-amino-izovalerát

A 25. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, de 45 mg valin-terc-butil-észter-hidrokloridot és 37 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazin-karbonsavat használunk kiindulási anyagként. Így 42 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely kis mennyiségben szennyeződéseket tartalmaz, de felhasználható az 5. példa szerinti reakcióban további tisztítás nélkül.

títás nélkül.

27. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-metil)-heptil]-(R)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 10. referenciapélldában ismertetetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 246 mg 2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-metil)-heptán-karbonsavat és 246 mg (R)-N¹-(benzil-oxi-karbonil)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használunk. Így 267 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,85 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,97-2,14 (12H, komplex), 1,43 (3H, s), 2,50 (1H, dd, J=17,5 és 4,9 Hz) 2,95 (1H, dd, J=17,5 és 9,9 Hz), 2,97 (1H, m) 3,28 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,58 (1H, d, J=12,5 Hz), 4,85 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,10 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,21 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,29 (1H, széles d, J=4,3 Hz), 7,22-7,42 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

2931 (m), 1735 (s), 1677 (s)

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=620,1833

C₂₈H₃₉N₂O₇Cl₃); számított érték: 620,1823

28. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-amino-heptil]-(R)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 11. referenciapélldában ismertetetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 694 mg, a 27. referenciapélldában ismertetetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-

-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-metil)-heptil]-(R)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 533 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,84 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 0,94-2,17 (12H, komplex), 1,42 (9H, s), 2,37 (1H, m), 2,80-3,09 (2H komplex), 3,18 (1H, m), 4,39 (1H, m), 5,00-5,36 (3H, komplex), 7,18-7,42 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3190 (w), 2932 (s), 1735 (s), 1679 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+=473,2672$

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6$); számított érték: 473,2652

29. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 12. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 517 mg, a 28. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-amino-heptil]-(R)-piperazinsav-terc-butyl-észtert és 203 mg 0-benzil-hidroxil-amint használva 421 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 0,93-2,38 (14H, komplex), 1,42 (9H, s), 2,81-3,32 (2H, komplex), 4,32 (1H m), 4,75-4,95 (2H, komplex), 5,10 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,20 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,27 (1H, m), 7,22-7,46 (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3252 (m), 2931 (s), 1735 (s), 1675 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+ = 596,3327$

$C_{33}H_{46}N_3O_7$; számított érték: 596,3335

$[\alpha]_D^{26} = +37,1^\circ$ ($c=1,00$, EtOH)

30. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsav

A 13. referenciapélldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 56 mg, a 29. referenciapélldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsav-terc-butil-karboxilátot használva 43 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,83 (3H, t, $J=5,8$ Hz), 0,97-2,20 (15H, komplex), 3,14 (1H, m), 4,24 (1H, m), 4,70-4,95 (2H, széles s), 5,02-5,33 (3H, komplex), 7,18-7,48 (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3230 (w), 2940 (m), 1720 (s), 1655 (s).

$[\alpha]_D^{26} = +21,4^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

31. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsav-(4S,5S)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid

A 16. referenciapélldában ismertetett módon eljárva, de 61 mg, a 2. referenciapélldában ismertetett módon előállított (4S,5S)-4-(benzil-oxi-karbonil-amino)-5-metil-3-oxo-heptánt és 74 mg, a 30. referenciapélldában ismertetett módon előál-

lított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsavat használva 67 mg mennyiségben a cím szerinti vegyület állítható elő, amely kis mennyiségben szennyeződések tartalmaz, de felhasználható a 110. referenciapélda szerinti reakcióban további tisztítás nélkül.

32. Referenciapélda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-(4R,5R)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid

A 16. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de 55 mg, a 19. referenciapéldában ismertetett módon előállított (4R,5R)-4-(benzil-oxi-karbonil-amino)-5-metil-3-oxo-heptánt és 72 mg, a 30. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsavat használva 54 mg mennyiségben a cím szerinti vegyület állítható elő, amely kis mennyiségben szennyeződések tartalmaz, de felhasználható a 111. referenciapélda szerinti reakcióban további tisztítás nélkül.

33. Referenciapélda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[3-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-propionil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 10. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 0,253 g mono-2,2,2-triklór-etil-szukcinátot és 0,323 g (S)- N^1 -(benzil-oxi-karbonil)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használunk. Így 0,582 g mennyiségben a

cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

1,41 (9H, s), 1,48-2,13 (4H, komplex), 2,38-3,21 (SH, komplex), 4,66 (1H, d, $J=12,0$ Hz), 4,79 (1H d, $J=12,0$ Hz), 4,92-5,42 (3H, komplex), 7,25-7,40 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2977 (m), 1731 (s), 1683 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=550,1028$

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7^{35}\text{Cl}_3$; számított érték: 550,1040

$[\alpha]_D^{26} = -21,1^\circ$ ($c=1,01$, CHCl_3)

34. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -(3-karboxi-propionil)-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 11. referenciapélldában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 0,543 g, a 33. referenciapélldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[3-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-propionil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használunk. Így 0,381 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

1,41 (9H, s), 1,55 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,88-2,11 (2H, komplex), 2,33-2,89 (5H, komplex), 3,01 (1H, m), 4,91-5,44 (3H, komplex), 7,22-7,45 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3195 (m), 2978 (m), 1730 (s), 1683 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=421,2019$

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$; számított érték: 421,1975

35. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-(3-benzil-oxi-amino-karbonil-propionil)-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 12. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 350 mg, a 34. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-(3-karboxi-propionil)-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert és 161 mg O-benzil-hidroxilamint használva 458 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely kis mennyiségben szennyeződések tartalmaz, de felhasználható a 7. példa, illetve a 36. referenciapéllda szerinti reakcióban további tisztítás nélkül.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

1,42 (9H; s), 1,50-2,12 (4H, komplex), 2,48 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,80 (2H, m), 3,09 (2H, m), 4,87 (2H, s), 4,96-5,41 (3H, komplex), 7,21-7,47 (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3240 (m), 2990 (m), 1725 (s), 1675 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M+H]⁺=526,2546

C₂₈H₃₆N₃O₇); számított érték: 526,2552

36. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-(3-benzil-oxi-amino-karbonil-propionil)-(S)-piperazinsav

A 13. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 369 mg, a 34. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-(3-karboxi-propionil)-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva

299 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

1,60 (1H, m), 1,69-2,60 (6H, komplex), 2,68-2,98 (2H, komplex), 3,31 (1H, m), 4,87 (2H, széles s), 3,10-3,32 (3H, komplex), 7,18-7,47 (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3250 (m), 1720 (s), 1670 (s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -12,8^\circ$ (c=2,01, EtOH).

37. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -(3-benzil-oxi-amino-karbonil-propionil)-(S)-piperazinsav-(4S,5S)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid

A 16. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 110 mg (4S,5S)-4-(benzil-oxi-karbonil-amino)-5-metil-3-oxo-heptánt és 159 mg, a 36. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -(3-benzil-oxi-amino-karbonil-propionil)-(S)-piperazinsavat használva 128 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,86 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,01-2,00 (7H, komplex), 1,02 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,38 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 2,02-2,69 (4H, komplex), 2,48 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 2,81 (1H, m), 3,32 (1H, m), 4,48 (1H, dd, $J=7,3$ és $6,6$ Hz), 4,89 (2H, s), 5,10 (1H, m), 5,15 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,25 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 7,25-7,50 (10H, komplex), 7,98 (1H, széles d, $J=8,0$ Hz), 8,65 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3320 (m), 2975 (m), 1720 (s), 1700 (s), 1675 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+ = 595,3134$

$C_{32}H_{43}N_4O_7$); számított érték: 595,3131

38. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-(1-oxo-4-metil-pentil)-2-oxazolidinon

A 3. referenciapélldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 3,46 g 4-(S)-izopropil-2-oxazolidinont és 3,98 g izokaproil-kloridot használva 5,21 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,83-1,00 (12H, komplex), 1,45-1,72 (3H, komplex), 2,37 (1H, dhep, $J=4,0$ és $7,9$ Hz), 2,78-3,08 (2H, komplex), 4,21 (1H, dd, $J=7,9$ és $4,0$ Hz), 4,27 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 4,44 (1H, dt, $J=7,9$ és $4,0$ Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2970 (s), 1780 (s), 1700 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+ = 227,1522$

$C_{12}H_{21}NO_3$); számított érték: 227,1521

$[\alpha]_D^{26} = +76,3^\circ$ ($c=1,00$, $CHCl_3$)

39. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-[2-(R)-terc-butoxi-karbonil-metil-1-oxo-4-metil-pentil]-2-oxazolidinon

A 4. referenciapélldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 5,17 g, a 38. referenciapélldában ismerttetett módon előállított (4S)-izopropil-3-(1-oxo-4-metil-pentil)-2-oxazolidinont és 18,5 ml terc-butyl-bróm-acetátot használva 6,16 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kap-

juk, amelynek olvadáspontja vizes metanolból végzett átkristályosítás után 143-144 °C.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,86-0,97 (12H, komplex), 1,30 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,45-1,66 (3H, komplex), 2,38 (1H, m), 2,44 (1H, dd, J=16,5 és 5,3 Hz), 2,68 (1H, dd, J=16,5 és 9,9 Hz), 4,18-4,31 (2H, komplex), 4,42 (1H, dt, J=7,9 és 4,0 Hz).

IR-spektrum (film) cm⁻¹:

2960 (m), 1764 (s), 1732 (s), 1700 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M+H]⁺=342,2270

C₁₈H₃₂N₂O₅); számított érték: 342,2280

[α]_D²⁶ = +41,6° (c=1,003, CHCl₃)

40. Referenciapéllda

2-(R)-(terc-Butoxi-karbonil-metil)-4-metil-pentán-karbonsav

Az 5. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 6,14 g, a 39. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-[2-(R)-terc-butoxi-karbonil-metil-1-oxo-4-metil-pentil]-2-oxazolidinont használva 3,99 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,91 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,29 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,53-1,77 (2H, komplex), 2,37 (1H, dd, J=16,3 és 5,3 Hz), 2,59 (1H, dd, J=16,3 és 9,2 Hz), 2,85 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

2960 (s), 1731 (s), 1710 (s).

$[\alpha]_D^{26} = +14,1^\circ$ ($c=1,00$, EtOH)

41. Referenciapéllda

terc-Butil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-5-metil-hexanoát

A 6. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 2,88 g, a 40. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(R)-(terc-butoxi-karbonil-metil)-4-metil-pentán-karbonsavat használva 2,17 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,86 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,91 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,29 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,49-1,68 (2H, komplex), 2,35 (1H, dd, $J=16,6$ és 5,9 Hz), 2,62 (1H, dd, $J=16,6$ és 8,4 Hz), 2,90 (1H, m), 5,10 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,16 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 7,25-7,40 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} : 2959 (m), 1732 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=321,2051$

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$); számított érték: 321,2066

$[\alpha]_D^{26} = +2,4^\circ$ ($c=4,96$, CHCl_3)

42. Referenciapéllda

3-(R)-(Benzil-oxi-karbonil)-5-metil-hexán-karbonsav

A 7. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 2,10 g, a 41. referenciapéldában ismertetett módon előállított terc-butil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-5-metil-hexanoátot használva 1,73 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,92 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,31 (1H, m),

1,48-1,69 (2H, komplex), 2,48 (1H dd, $J=17,0$ és $4,6$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J=17,0$ és $9,6$ Hz), 2,94 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J=12,9$ Hz), 5,16 (1H, d, $J=12,9$ Hz), 7,23-7,42 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2959 (m), 1736 (s), 1713 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=264,1362$

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$); számított érték: 264,1362

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +6,8^\circ$ ($c=1,00$, EtOH)

43. Referenciapéllda

2,2,2-Triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-5-metil-hexanoát

A 8. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 1,70 g, a 42. referenciapéldában ismertetett módon előállított 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-5-metil-hexán-karbonsavat használva 2,20 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,92 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,38 (1H, m), 1,48-1,72 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,87 (1H, m), 3,01 (1H, m), 4,64 (1H, d, $J=12,9$ Hz), 4,74 (1H, d, $J=12,9$ Hz), 5,11 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 5,16 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 7,23-7,43 (5H komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2958 (m), 1758 (s), 1736 (s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +1,9^\circ$ ($c=4,03$, CHCl_3)

44. Referenciapéllda

2-(R)-(2,2,2-Triklór-etoxi-karbonil)-metil-4-metil-pentánkar-

bonsav

A 9. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 1,79 g, a 43. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2,2,2-triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-5-metil-hexanoátot használva 1,12 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,93 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,96 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,40 (1H, m), 1,55-1,79 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J=16,5$ és $4,6$ Hz), 2,85 (1H, dd, $J=16,5$ és $9,2$ Hz), 2,97 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 4,79 (1H, d, $J=12,2$ Hz).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

2960 (m), 1758 (s), 1710 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=305,0114$

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4^{35}$; számított érték: 305,0114

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +11,4^\circ$ ($c=1,08$, EtOH)

45. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-karboxi-metil-4-metil-1-oxo-pentil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 11. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 625 mg, a 107. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-4-metil-pentil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 447 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,83 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,90 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,11-1,62

(4H, komplex), 1,43 (9H, s), 1,70-2,12 (3H, komplex), 2,52 (1H, dd, $J=17,8$ és $3,3$ Hz), 2,77 (1H, dd, $J=17,8$ és $10,6$ Hz), 3,17 (1H, széles t, $J=10,6$ Hz), 3,36 (1H, széles t, $J=10,9$ Hz), 4,24 (1H, m), 5,13 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 5,20 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 5,26 (1H, dd, $J=4,6$ és $4,0$ Hz), 7,22-7,46 (5H, komplex).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3186 (w), 2958 (m), 1736 (s), 1677 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=477,2612$

$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7$; számított érték: 477,2601

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -19,6^\circ$ ($c=1,01$, EtOH)

46. Referenciapéllda

**N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -(3-benzil-oxi-amino-karbonil)-
-metil-4-metil-1-oxopentil]-(S)-piperazinsav-terc-butil-
-észter**

A 12. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 459 mg, a 45. referenciapéldában ismertetett módon előállított terc-butil- N^1 -(benzil-oxi-karbonil)-
- N^2 -[2-(R)-karboxi-metil-4-metil-1-oxo-pentil]-(S)-piperazinsav-észtert és 234 mg 0-benzil-hidroxilamint használva 427 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely kis mennyiségű szennyeződést tartalmaz, de felhasználható a 11. referenciapéllda szerinti reakcióban további tisztítás nélkül.

47. Referenciapéllda

**N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-benzil-oxi-amino-karbo-
nil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid**

A 25. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de

kiindulási anyagként 39 mg N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsavat és 17 mg metil-amin-hidrokloridot használva 14 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely kis mennyiségű szennyeződést tartalmaz, de felhasználható a 48. példa szerinti reagáltatásnál további tisztítás nélkül.

48. Referenciapélda

N^2 -[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-N-metil-amid

Az 1. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 14 mg, a 47. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid védőcsoportjait katalitikus redukálás útján eltávolítva kapjuk a cím szerinti vegyületet, amelyet preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetünk alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kétszer kloroform és metanol 15:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 5,0 mg mennyiségben kapjuk a kívánt vegyületet.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,00-2,13 (12H, komplex), 2,30, (1H, m), 2,52 (1H, széles t, $J=12,5$ Hz), 2,79 (3H, d, $J=4,5$ Hz), 2,82 (1H, m), 3,02 (1H, széles d, $J=13,2$ Hz), 3,85 (1H, m), 4,61 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,05 (1H, széles s), 6,59 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3270 (m), 2940 (m), 1655 (s), 1625 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+ = 328$

$[\alpha]_D^{26} = -8,8^\circ$ ($c=0,45$ EtOH)

High resolution MS spectrum $[M]^+ = 328$

49. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-(1-oxo-decil)-2-oxazolidinon

A 3. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 4,74 g 4-(S)-izopropil-2-oxazolidont és 7,35 g dekanoil-kloridot használva 9,85 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 0,87 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,92 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,17-1,43 (12H, komplex), 1,59-1,73 (2H, komplex), 2,37 (1H, d, hep, $J=3,3$ és 6,6 Hz), 2,78-3,05 (2H, komplex), 4,20 (1H, dd, $J=9,2$ és 3,3 Hz), 4,26 (1H, dd, $J=9,2$ és 7,9 Hz), 4,44 (1H, d, t, $J=7,9$ és 3,3 Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2927 (s), 1785 (s), 1703 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+ = 283,2144$

$C_{16}H_{29}NO_3$); számított érték: 283,2147

$[\alpha]_D^{26} = +61,4^\circ$ ($c=1,00$, $CHCl_3$)

50. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-[2-(R)-terc-butoxi-karbonil-metil-1-oxo-decil)-2-oxazolidinon

A 4. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 9,85 g, a 49. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-(1-oxo-decil)-2-

-oxazolidinont és 25,4 ml terc-butil-bróm-acetátot használva 9,17 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 58-59 °C.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 0,88 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,93 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,13-1,37 (12H, komplex), 1,41 (9H, s), 1,53-1,70 (2H, komplex), 2,38 (1H, d, hep, $J=3,3$ és 6,6 Hz), 2,43 (1H, dd, $J=16,6$ és 4,7 Hz), 2,74 (1H, dd, $J=16,6$ és 10,6 Hz), 4,08-4,30 (3H, komplex), 4,44 (1H, dt, $J=7,3$ és 3,3 Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2925 (m), 1764 (s), 1730 (s), 1702 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=398,2910$

$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_2$; számított érték: 308,2907

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +46,6^\circ$ ($c=1,00$, CHCl_3)

51. Referenciapéllda

2-(R)-(terc-Butoxi-karbonil-metil)-dekán-karbonsav

Az 5. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 9,08 g, az 50. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-[2-(R)-terc-butoxi-karbonil-metil-1-oxo-decil)-2-oxazolidinont használva 6,14 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,18-1,40 (12H, komplex), 1,43 (9H, s), 1,51 (1H, m), 1,67 (1H, m), 2,38 (1H, dd, $J=16,5$ és 5,3 Hz), 2,61 (1H, dd, $J=16,5$ és 9,2 Hz), 2,80 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2858 (s), 1733 (s), 1709 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+ = 287,2213$

$C_{26}H_{31}O_4$); számított érték: 287,2223

$[\alpha]_D^{26} = +14,2^\circ$ ($c=1,00$, EtOH)

52. Referenciapéllda

terc-Butil (3-(R)-benzil-oxi-karbonil)-undekanoát

A 6. referenciapélldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 4,64 g, az 51. referenciapélldában ismerttetett módon előállított 2-(R)-(terc-butoxi-karbonil-metil)-dekán-karbonsavat használva 5,69 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,10-1,34 (12H, komplex), 1,41 (9H, s), 1,50 (1H, m), 1,61 (1H, m), 2,36 (1H, dd, $J=16,2$ és 5,3 Hz), 2,64 (1H, dd, $J=16,2$ és 9,2 Hz), 2,83 (1H, m), 5,09 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,17 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 7,28-7,44 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} : 2956 (m), 1733 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+ = 377,2658$

$C_{23}H_{37}O_4$); számított érték: 377,2692

$[\alpha]_D^{26} = +1,1^\circ$ ($c=1,00$, $CHCl_3$)

53. Referenciapéllda

3-(R)-(Benzil-oxi-karbonil)-undekán-karbonsav

A 7. referenciapélldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 5,62 g, az 52. referenciapélldában ismerttetett módon előállított terc-butil (3-(R)-benzil-oxi-karbonil)-undekanoátot használva 4,07 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $S=6,6$ Hz), 1,10-1,38 (12H, komplex), 1,44-1,73 (2H, komplex), 2,49 (1H, dd, $J=16,2$ és $4,3$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J=16,2$ és $9,6$ Hz), 2,87 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 5,17 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 7,13-7,43 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2927 (s), 1737 (s), 1713 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=320,1989$

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$; számított érték: 320,1987

$[\alpha]_D^{26} = +3,3^\circ$ ($c=1,00$, EtOH)

54. Referenciapélda

2,2,2-Triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-undekanoát

A 8. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 3,65 g, az 53. referenciapéldában ismertetett módon előállított 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-undekán-karbonsavat használva 3,18 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,14-1,38 (12H, komplex), 1,48-1,79 (2H, komplex), 2,60 (1H, dd, $J=15,2$ és $4,0$ Hz), 2,90 (1H, dd, $J=15,2$ és $9,2$ Hz), 2,96 (1H, m), 4,65 (1H, d, $J=12,9$ Hz), 4,73 (1H, d, $J=12,9$ Hz), 5,10 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 5,18 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 7,28-7,43 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2927 (s), 1737 (s), 1713 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=452,1099$

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_4^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}$; számított érték: 452,1102

$[\alpha]_D^{26} = -0,44^\circ$ ($c=5,00$, CHCl_3)

55. Referenciapéllda

2-(R)-(2,2,2-Triklór-etoxi-karbonil)-metil-dekán-karbonsav

A 9. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 3,08 g, az 54. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2,2,2-triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-undekanoátot használva 1,98 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,17-1,46 (12H, komplex), 1,51-1,82 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J=15,1$ és $3,0$ Hz), 2,81-3,10 (2H, komplex), 4,72 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 4,79 (1H, d, $J=12,2$ Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2928 (s), 1759 (s), 1710 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=361,0736$

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4^{35}\text{Cl}_3$; számított érték: 361,0740

$[\alpha]_D^{26} = +11,5^\circ$ ($c=1,00$, EtOH)

56. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-decil]-(S)-piperazinsav-terc-butil-észter

A 10. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 583 g, az 55. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-dekán-karbonsavat és 490 mg N¹-(benzil-oxi-karbonil)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 704 mg mennyi-

ségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 0,93-2,14 (18H, komplex), 1,43 (9H, s), 2,60 (1H, dd, $J=17,5$ és 3,6 Hz), 2,95 (1H, dd, $J=17,5$ és 10,9 Hz), 3,14 (1H, m), 3,42 (1H, széles t, $J=11,3$ Hz), 4,27 (1H, széles d, $J=12,5$ Hz), 4,61 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 4,78 (1H, d, $J=12,2$ Hz); 5,14 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,21 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,27 (1H, t, $J=4,3$ Hz), 7,23-7,40 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2929 (m), 1740 (s), 1677 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+2\text{H}]^+=664,2264$

$\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{O}_7^{35}\text{Cl}_3$); számított érték: 664,2263

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -6,8^\circ$ ($c=1,00$, CHCl_3)

57. Referenciapéllda

**N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-karboxi]-metil-1-oxi-
-decil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter**

A 11. referenciapéldában ismertetetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 645 mg, az 56. referenciapéldában ismertetetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-decil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 455 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 0,93-2,11 (18H, komplex), 1,43 (9H, s), 2,49 (1H, dd, $J=17,2$ és 3,3 Hz), 2,82 (1H, dd, $J=17,2$ és 11,2 Hz), 3,09 (1H, m), 3,32 (1H, dd, $J=14,2$ és 10,7 Hz), 4,25 (1H széles d, $J=8,5$ Hz), 5,13 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,20

(1H, d, J=12,5 Hz), 5,27 (1H, d, J=4,3 Hz), 7,20-7,40 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3189 (w), 2929 (m), 1736 (s), 1678 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=533,3249$

$\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_7$; számított érték: 533,3227

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -21,3^\circ$ (c=1,00, EtOH)

58. Referenciapéllda

**N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbo-
nil)-metil-1-oxi-decil]-(S)-piperazin-karboxilát**

A 12. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 437 mg, az 57. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-karboxi)-metil-1-oxi-decil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 490 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,92-2,52 (18H, komplex), 1,43 (9H, s), 2,10-2,46 (2H, komplex), 3,20 (1H m), 3,41 (1H, m), 4,24 (1H, m), 4,82 (1H, d, J=11,6 Hz), 4,89 (1H, d, J=11,6 Hz), 5,12 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,20 (1 H, d, J=12,5 Hz), 5,27 (1H, t, J=2,4 Hz), 7,22-7,48 (1 OH, komplex), 8,12 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3255 (w), 2928 (s), 1733 (s), 1675 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}+\text{tBu}]^+=581,3104$

$\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7$; számított érték: 581,3101

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -34,30^\circ$ (c=1,00, CHCl_3)

59. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-piperazinsav

A 13. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 433 mg, az 58. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxi-decil]-(S)-piperazin-karboxilátot használva 379 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,92-2,59 (20H, komplex), 2,51-3,18 (2H, komplex), 4,10 (1H, széles d, J=12,5 Hz), 4,83 (1H, t, J=4,5 Hz), 4,93 (1H, d, J=11,2 Hz), 5,0,0 (1H, d, J=11,2 Hz), 5,01 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,18 (1H, d, J=11,9 Hz), 7,14 (1H, széles s), 7,20-7,51 (10H, komplex), 12,3 (1H, széles s).

IR-spektrum (FT film) cm⁻¹:

3228 (w), 2927 (s), 1705 (s), 1672 (s), 1604 (s).

$[\alpha]_D^{26} = -29,0^\circ$ (c=1,00, EtOH)

60. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-4-oxo-decil]-(S)-piperazinsav-N-metil-amid

A 25. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 44 mg, az 59. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-piperazinsavat és 10 mg metil-amin-hidrokloridot használva 15 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 0,98-2,59 (20H, komplex), 2,70 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,08 (1H, m), 3,67 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,83 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,88 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 5,13 (1H, t, $J=5,3$ Hz), 5,21 (2H, s), 7,25-7,49 (1 OH, komplex), 7,71 (1H, m), 8,18 (1H, m).

IR-spektrum (film) cm^{-1} :

3345 (m), 3225 (m), 2945 (s), 1695 (s), 1670 (s).

Tömegspektrum $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+=576$

61. Referenciapélda

4-(S)-Izopropil-3-(1-oxo-oktil)-2-oxazolidinon

A 3. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 5,06 g 4-(S)-izopropil-2-oxazolidinont és 6,67 g oktanoil-kloridot használva 9,39 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,88 (3H, t, átfed 0,87 p.p.m. és 0,92 p.p.m.-hez), 0,92 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,09-1,42 (8H, komplex), 1,50-1,73 (2H, komplex), 2,38 (1H, m), 2,70-3,06 (2H, komplex), 4,20 (1H, dd, $J=9,2$ és $3,3$ Hz), 4,26 (1H, t, $J=9,2$ Hz), 4,44 (1H, dt, $J=9,2$ és $3,3$ Hz).

2929 (m), 1784 (s), 1702 (s).

Tömegspektrum $[\text{M}]^+=255$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}]^+=255,1832$

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$; számított érték: 255,1835

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +74,9^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3)

62. Referenciapéllda**4-(S)-Izopropil-3-[2-(R)-terc-butoxi-karbonil-metil-1-oxo-oktil]-2-oxazolidinon**

A 4. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 5,51 g, a 61. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-(1-oxo-oktil)-2-oxazolidinont és 17 ml terc-butyl-bróm-acetátot használva 4,13 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,91 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 0,93 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,15-1,50 (9H, komplex), 1,41 (9H, s), 1,62 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,42 (1H, dd, $J=16,6$ és 4,4 Hz), 2,74 (1H, dd, $J=16,6$ és 10,3 Hz), 4,08-4,30 (3H, komplex), 4,43 (1H, dt, $J=7,6$ és 3,7 Hz).

IR-spektrum (folyadék film, KBr-pellet):

2931 (m), 1764 (s), 1730 (s), 1703 (s).

Tömegspektrum $[\text{M}+\text{H}]^+=370$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=370,2587$

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$; számított érték: 370,2593

o.p.: 50-51 °C (H_2O -MeOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +51,9^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3)

63. Referenciapéllda**terc-Butil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-nonanoát**

Tetrahidrofuránban feloldunk 3,98 g, a 62. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-[2-(R)-terc-butoxi-karbonil-metil-1-oxo-oktil]-2-oxazolidinont, majd a kapott oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Ezután az oldathoz

jeges hűtés közben hozzáadunk 42 ml olyan lítium-benzil-oxid-oldatot, amelyet 30 ml tetrahidrofuránból, 2,4 ml benzil-alkoholból és 9,8 ml, hexánnal készült 1,66 mólos n-butillítium-oldatból állítottunk elő. Az így kapott reakcióelegyet 0 °C-on 40 percen át keverjük, majd 5 %-os vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldatba öntjük. Ezután etil-acetáttal extrahálást végzünk, majd a szerves extraktumot vízzel, ezt követően telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 20:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 3,86 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,10-1,72 (10H, komplex), 1,41 (9H, s), 2,36 (1H, dd, $J=16,2$ és $5,3$ Hz), 2,64 (1H, dd, $J=16,2$ és $9,2$ Hz), 2,83 (1H, m), 5,09 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,17 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 7,26-7,41 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} : 2931 (m), 1732 (s).

Tömegspektrum $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+=292$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+=292,1677$

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$; számított érték: 292,1675

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +0,38^\circ$ ($c=6,9$, CHCl_3)

64. Referenciapélda

N3-(R)-(Benzil-oxi-karbonil)-nonán-karbonsav

A 7. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de

kiindulási anyagként 3,86 g, a 63. referenciapéldában ismertett módon előállított terc-butil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-nonanoátot használva 2,73 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,09-1,37 (8H, komplex), 1,41-1,78 (2H, komplex), 2,49 (1H, dd, $J=16,3$ és $4,4$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J=6,3$ és $9,3$ Hz), 2,88 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 5,17 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 7,23-7,42 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2930 (m), 1736 (s), 1712 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=292$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=292,1679$

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$; számított érték: 292,1675

$[\alpha]_D^{26} = +2,0^\circ$ ($c=2,0$, EtOH)

65. Referenciapélda

2,2,2-Triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-nonanoát

A 8. referenciapéldában ismertett módon eljárva, de kiindulási anyagként 2,7 g, a 64. referenciapéldában ismertett módon előállított 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-nonán-karbonsavat és 1,7 ml triklór-etanolt használva 3,14 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,11-1,37 (8H, komplex), 1,48-1,78 (2H, komplex), 2,60 (1H, dd, $J=15,9$ és $3,7$ Hz), 2,89 (1H, dd, $J=15,9$ és $9,0$ Hz), 2,96 (1H, m), 4,65 (1H, d, $J=12,0$ Hz), 4,72 (1H, d, $J=12,0$ Hz), 5,10 (1H, d, $J=12,4$ Hz), 5,18 (1H,

d, $J=12,4$ Hz), 7,25-7,42 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2930 (m), 1758 (s), 1736 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=422$.

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=422,0826$

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_4^{35}\text{Cl}_3$); számított érték: 422,0819

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -0,99^\circ$ ($c=5,9$, EtOH)

66. Referenciapéllda

2-(R)-(2,2,2-Triklór-etoxi-karbonil)-metil-oktán-karbonsav

A 9. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 3,12 g, a 65. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2,2,2-triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-nonanoátot használva 2,39 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,18-1,45 (8H, komplex), 1,49-1,81 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J=15,1$ és 2,9 Hz), 2,88 (1H, dd, $J=15,1$ és 9,3 Hz), 2,94 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 4,79 (1H, d, $J=12,2$ Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2930 (m), 1759 (s), 1710 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=333$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=333,0453$

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$); számított érték: 333,0428

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -11,7^\circ$ ($c=4,0$, EtOH)

67. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-

**~~-etoxi-karbonil)-metil-oktil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-
-észter~~**

A 10. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 464 mg, a 66. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-oktán-karbonsav savkloridját és (S)-N¹-(benzil-oxi-karbonil-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 772 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,84 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,90-2,12 (14H, komplex), 1,43 (9H, s), 2,60 (1H, dd, J=17,2 és 4,0 Hz), 2,97 (1H, dd, J=17,2 és 9,2 Hz), 3,13 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,61 (1H, d, J=11,9 Hz), 4,78 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,13 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,21 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,27 (1H, dd, J=4,6 és 4,0 Hz), 7,24-7,41 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

2931 (m), 1736 (s), 1677 (s).

Tömegspektrum [M]⁺=634

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=636,1935

C₂₉H₄₁O₇N₂(³⁵Cl)₂(³⁷Cl); számított érték: 636,1950

[α]_D²⁶ = -6,9° (c=2,0, CHCl₃)

68. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 11. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 765 mg, a 67. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-

-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-oktil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 495 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,83 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 0,96-2,12 (14H, komplex), 1,43 (9H, s), 2,48 (1H, dd, $J=17,2$ és 3,6 Hz), 2,82 (1H, dd, $J=17,2$ és 10,6 Hz), 3,08 (1H, m), 3,12 (1H, m), 4,25 (1H, m), 5,13 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 5,20 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 5,27 (1H, dd, $J=4,6$ és 4,0 Hz), 7,22-7,48 (SH, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3186 (w), 2931 (m), 1736 (s), 1678 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=505$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=505,2913$

$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{N}_2$; számított érték: 505,12914

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -23,5^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

69. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karboxi)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 12. referenciapéldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 485 mg, a 68. referenciapéldában ismerttetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert és 0-benzil-hidroxilamint használva 577 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,83 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 0,88-2,08 (15H, komplex), 1,42 (9H, s), 2,30, (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,43 (1H, m), 4,24

(1H, m), 4,82 (1H, d, J=11,6 Hz) 4,88 (1H, d, J=11,6 Hz), 5,13 (1H, d, J=12,2 Hz), 5,20 (1H, d, J=12,2 Hz), 5,25 (1H, széles t, J=4,0 Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3251 (w), 2931 (m), 1735 (s), 1675 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=609$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=609,3395$

$\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}_3$; számított érték: 609,3414

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -37,8^\circ$ (c=1,0, CHCl_3)

70. Referenciapéllda

**N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbo-
nil)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazinsav**

A 13. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 565 mg, a 69. referenciapéldában ismer-
tetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-
-(benzil-oxi-amino-karboxi)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazin-
sav-terc-butil-észtert használva 458 mg mennyiségben a cím
szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,92-2,62 (16H, komplex), 2,82-3,29
(2H, komplex), 4,10 (1H, m), 4,71-5,40 (5H, komplex), 7,00-
7,58 (10H, komplex), 8,02 (1H, széles, s).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3227 (m), 2930 (s), 1718 (s), 1672 (s), 1608 (s).

Tömegspektrum $[M-\text{C}_6\text{H}_5]^+=476$

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -17,3^\circ$ (c=1,0, EtOH)

71. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-(1-oxo-nonil)-2-oxazolidinon

A 3. referenciapélldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 4,99 g, 4-(S)-izopropil-2-oxazolidinont és 7,16 g nonanoil-kloridot használva 10,12 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,87 (3H, d, J=7,3 Hz), 0,88 (3H, t, J=6,8 Hz), 0,92 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,18-1,45 (12H, komplex), 1,56-1,75 (2H, komplex), 2,38 (1H, d, hep, J=3,3 és 7,3 Hz), 2,78-3,07 (2H, komplex), 4,20 (1H, dd, J=9,2 és 3,3 Hz), 4,26 (1H, t, J=9,2 Hz), 4,44 (1H, dt, J=7,9 és 3,3 Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

2928 (m), 1785 (s), 1703 (s).

Tömegspektrum [M]⁺=269

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=269,2001

(C₁₅H₂₇O₃N); számított érték: 269,1991

[α]_D²⁶ = -67,4° (c=1,0, CHCl₃)

72. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-[2-(R)-terc-butoxi-karbonil-metil-1-oxo-nonil]-2-oxazolidinon

A 4. referenciapélldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 10,09 g, a 71. referenciapélldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-(1-oxo-nonil)-2-oxazolidinont és 30 ml terc-butyl-bróm-acetátot használva 12,62 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 0,91 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,93 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,17-1,50 (11H, komplex), 1,41 (9H, s), 1,60 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,43 (1H, dd, $J=16,5$ és $4,0$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J=16,5$ és $9,9$ Hz), 4,09-4,31 (3H, komplex), 4,43 (1H, dt, $J=7,9$ és $4,0$ Hz).

IR-spektrum (folyadék film, KBr pellet):

2925 (m), 1763 (s), 1731 (s), 1704 (s).

Tömegspektrum $[M+H]^+=384$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=384,2752$

$C_{21}H_{38}O_7N$; számított érték: 384,2750

o.p.: $49-51$ °C (H_2 -MeOH)

$[\alpha]_D^{26} = +48,5^\circ$ ($c=1,0$, $CHCl_3$)

73. Referenciapélda

terc-Butil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-dekanoát

A 63. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 12,44 g, a 72. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-[2-(R)-terc-butoxi-karbonil-metil-1-oxo-nonil]-2-oxazolidinont használva 88 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,14-1,33 (10H, komplex), 1,40 (9H, s), 1,49 (1H, m), 1,62 (1H, m), 2,36 (1H, dd, $J=16,5$ és $6,5$ Hz), 2,64 (1H, dd, $J=16,5$ és $9,2$ Hz), 2,84 (1H, m), 5,09 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 5,17 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 7,29-7,40 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} : 2929 (s), 1736 (s).

Tömegspektrum $[M+H]^+=363$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+ = 363,2525$

$C_{22}H_{35}O_4$; számított érték: 363,2535

74. Referenciapéllda

3-(R)-(Benzil-oxi-karbonil)-dekán-karbonsav

A 7. referenciapélldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 10,50 g, a 73. referenciapélldában ismerttetett módon előállított terc-butil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-dekanoátot használva 8,29 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,10-1,38 (10H, komplex), 1,42-1,77 (2H, komplex), 2,48 (1H, dd, $J=16,2$ és 4,6 Hz), 2,79 (1H, dd, $J=16,5$ és 9,2 Hz), 2,88 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,17 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 7,25-7,42 (5H, komplex).

$[\alpha]_D^{26} = +3,0^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

75. Referenciapéllda

2,2,2-Triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-dekanoát

A 8. referenciapélldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 8,26 g, a 74. referenciapélldában ismerttetett módon előállított 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-dekán-karbonsavat és 11,5 ml triklór-etanolat használva 11,44 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,10-1,39 (10, komplex), 1,46-1,82 (2H, komplex), 2,60 (1H, dd, $J=15,2$ és 4,0 Hz), 2,89 (1H, dd, $J=15,2$ és 9,2 Hz), 2,96 (1H, m), 4,65 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 4,72 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 5,10 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,18 (1H,

d, $J=11,9$ Hz), 7,25-7,45 (SH, komplex).

Tömegspektrum $[M]^+=436$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=436,0992$

($C_{20}H_{27}O_4(^{35}Cl)_3$); számított érték: 436,0974

$[\alpha]_D^{26} = -0,69^\circ$ ($c=4,1$, $CHCl_3$)

76. Referenciapéllda

2-(R)-(2,2,2-Triklór-etoxi-karbonil)-metil-nonán-karbonsav

A 9. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 11,39 g, a 75. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2,2,2-triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-dekanoátot használva 7,66 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,15-1,45 (10H, komplex), 1,50-1,82 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J=15,1$ és $3,4$ Hz), 2,80-3,01 (2H, komplex), 4,72 (1H, d, $J=11,7$ Hz), 4,79 (1H, d, $J=11,7$ Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2929 (s), 1759 (s), 1710 (s).

Tömegspektrum $[M+H]^+=347$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=347,0604$

$C_{13}H_{22}O_4(^{35}Cl)_3$); számított érték: 347,0584

$[\alpha]_D^{26} = -11,8^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

77. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-nonil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 10. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 376 mg, a 76. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-nonán-karbonsav savkloridját és 349 mg terc-butil (S)-N¹-(benzil-oxi-karbonil)-piperazin-karboxilátot használva 542 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,97 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,95-1,68 (13H, komplex), 1,43 (9H, s), 1,73-2,16 (3H, komplex), 2,60 (1H, dd, J=17,2 és 3,6 Hz), 2,94 (1H, dd, J=17,2 és 10,6 Hz); 3,12 (1H, m), 3,43 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,61 (1H, d, J=12,0 Hz), 4,77 (1H, d, J=12,0 Hz), 5,14- (1H, d, J=12,5 Hz), 5,21 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,27 (1H, t, J=4,3 Hz), 7,24-7,41 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

2930 (s), 1733 (s), 1678 (s).

Tömegspektrum [M]⁺=648

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=648,2146

(C₃₀H₄₃O₇N₂(³⁵Cl)₃); számított érték: 648,2136

[α]_D²⁶ = -7,3° (c=1,0, CHCl₃)

78. Referenciapéllda

**N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-nonil-
-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter**

A 11. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 541 mg, a 77. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-nonil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 304 mg mennyiségben a

cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 0,91-2,11 (16H, komplex), 1,43 (9H, s), 2,48 (1H, dd, $J=17,2$ és $3,3$ Hz), 2,81 (1H, dd, $J=17,2$ és $10,6$ Hz), 3,06 (1H, m), 3,32 (1H, széles, t, $J=11,2$ Hz), 4,24 (1H, m), 5,13 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,20 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,27 (1H, széles, t, $J=4,0$ Hz), 7,23-7,41 (5H, komplex).
3184 (m), 2929 (s), 1733 (s), 1640 (s).

Tömegspektrum $[\text{M}+\text{H}]^+=519$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=519,3064$

$\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_7\text{N}_2$; számított érték: 519,3070

79. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 12. referenciapélldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 300 mg, a 78. referenciapélldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-nonil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert és 0-benzil-hidroxilamint használva 347 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,86 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 0,90-2,08 (16H, komplex), 1,43 (9H, s), 2,10-2,50 (2H, komplex), 3,20 (1H, m), 3,42 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,82 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,89 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 5,13 (1H, d, $J=12,4$ Hz), 5,20 (1H, d, $J=12,4$ Hz), 5,26 (1H, dd, $J=4,4$ és $3,4$ Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3252 (m), 2929 (s), 1735 (s), 1675 (s).

Tömegspektrum $[M+H]^+=624$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=624,3658$

$C_{35}H_{50}O_7N_3$; számított érték: 624,3648

$[\alpha]_D^{26} = 41,8^\circ$ (c=1,0, $CHCl_3$)

80. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karboxil)-metil-1-oxo-nonil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 13. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 339 mg, a 79. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 249 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,89 (3H, t, $J=6,7$ Hz), 0,92-2,07 (16H, komplex), 2,10-2,52 (2H, komplex), 2,88-3,22 (2H, komplex), 4,10 (1H, m), 4,68-5,33 (5H, komplex), 7,00-7,50 (10H, komplex), 12,30 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3220 (m), 2928 (s), 1713 (s), 1672 (s), 1601 (s).

Tömegspektrum $[M-NHOBn]^+=445$

$[\alpha]_D^{26} = -23,1^\circ$ (c=1,0, $CHCl_3$)

81. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-(1-oxo-dodecil)-2-oxazolidinon

A 3. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 5,39 g 4-(S)-izopropil-2-oxazolidinont és 9,46 g dodekanoil-kloridot használva 11,3 g mennyiségben a

cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 0,88 (3H, t, $J=0,87$ p.p.m. és 0,92 p.p.m., átfed), 0,92 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 1,17-1,43 (16H, komplex), 1,53-1,78 (2H, komplex), 2,38 (1H, d, hep, $J=3,3$ és 6,9 Hz), 2,77-3,07 (2H, komplex), 4,20 (1H, dd, $J=8,6$ és 3,3 Hz), 4,26 (1H, t, $J=8,6$ Hz), 4,44 (1H, dt, $J=8,6$ és 3,3 Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2925 (s), 1785 (s), 1704 (s).

Tömegspektrum $[\text{M}+\text{H}]^+=312$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=312,2532$

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3$; számított érték: 312,2532

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +54,1^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3)

82. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-[2-(R)-terc-butoxi-karbonil-metil-1-oxo-dodecil]-2-oxazolidinon

A 4. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 11,27 g, a 81. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-(1-oxo-dodecil)-2-oxazolidinont és 30 ml terc-butyl-bróm-acetátot használva 14,10 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,91 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,93 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,11-1,51 (17H, komplex), 1,41 (9H, s), 1,61 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,42 (1H, dd, $J=16,6$ és 4,4 Hz), 2,74 (1H, dd, $J=16,6$ és 10,3 Hz), 4,09-4,30 (3H, komplex), 4,43 (1H, dt, $J=7,8$ és 3,7 Hz).

IR-spektrum (folyadék film, KBr pellet) cm^{-1} :

2922 (s), 1764 (s), 1730 (s), 1700 (s).

Tömegspektrum $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+=369$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+=369,2505$

$\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}$; számított érték: 369,2515

o.p.: 42-43 °C (H_2O -MeOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +45.0^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3)

83. Referenciapéllda

terc-Butil 3(R)-(benzil-oxi-karbonil)-tridekanoát

A 63. referenciapélldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 13,67 g, a 82. referenciapélldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-[2-(R)-terc-but-oxi-karbonil-metil-1-oxo-dodecil]-2-oxazolidinont 11,92 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4$; (FW=404)

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,15-1,71 (18H, komplex), 1,40 (9H, s), 2,36 (1H, dd, $J=16,2$ és 5,3 Hz), 2,64 (1H, dd, $J=16,2$ és 9,2 Hz), 2,83 (1H, m), 5,09 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,17 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 7,27-7,40 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} : 2927 (s), 1734 (s).

Tömegspektrum $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+=348$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+=348,2318$

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$; számított érték: 348,3201

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +0,76$ ($c=5,0$, CHCl_3)

84. Referenciapéllda

3-(R)-(Benzil-oxi-karbonil)-tridekán-karbonsav

A 7. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 11,62 g, a 83. referenciapéldában ismertetett módon előállított terc-butil 3(R)-(benzil-oxi-karbonil)-tridekanoátot használva 9,41 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$C_{21}H_{32}O_4$ (FW=348)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,12-1,35 (16H, komplex), 1,40-1,75 (2H, komplex), 2,49 (1H, dd, $J=16,1$ és 4,4 Hz), 2,79 (1H, dd, $J=16,1$ és 9,3 Hz), 2,88 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J=12,7$ Hz), 5,17 (1H, d, $J=12,7$ Hz), 7,25-7,41 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2926 (s), 1737 (s), 1713 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=348,2308$

$C_{21}H_{32}O_4$; számított érték: 348,2300

$[\alpha]_D^{26} = +2,8^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

85. Referenciapéllda

2,2,2-Triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-tridekanoát

A 8. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 9,35 g, a 84. referenciapéldában ismertetett módon előállított 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-tridekán-karbonsavat és 11,0 ml triklór-etanolt használva 10,86 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$C_{23}H_{33}O_4Cl_3$ (FW=478, Cl=35)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,13-1,39 (16H, komplex), 1,48-1,79 (2H, komplex), 2,60 (1H, dd, $J=15,1$ és 3,4 Hz), 2,81-3,02

(2H, komplex), 4,65 (1H, d, $J=12,0$ Hz), 4,72 (1H, d, $J=12,0$ Hz), 5,10 (1H, d, $J=12,4$ Hz), 5,18 (1H, d, $J=12,4$ Hz), 7,28-7,42 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2926 (s), 1759 (s), 1737 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=478$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=478,1428$

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_4(^{35}\text{Cl})_3$; számított érték: 478,1445

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -0,57^\circ$ ($c=3,0$, CHCl_3)

86. Referenciapéllda

2-(R)-(2,2,2-Triklór-etoxi-karbonil)-metil-dodekán-karbonsav

A 9. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 10,78 g, a 65. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2,2,2-triklór-etil 3-(R)-benzil-oxi-karbonil-tridekanoátot használva 7,01 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Cl}_3$ (FW=388, Cl=35)

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,5$ Hz), 1,15-1,45 (16H, komplex), 1,50-1,82 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J=15,2$ és $3,2$ Hz), 2,80-3,01 (2H, komplex), 4,72 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 4,79 (1H, d, $J=11,9$ Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2927 (s), 1759 (s), 1710 (s).

Tömegspektrum $[M+H]^+=389$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=389,1036$

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4(^{35}\text{Cl})_3$; számított érték: 389,1053

$[\alpha]_D^{26} = +11,7^\circ$ ($c=1,0$, EtOH)

87. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-dodecil]-(S)-piperazinsav-terc-butil-észter

A 10. referenciapéldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 329 mg, a 66. referenciapéldában ismerttetett módon előállított 2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-dodekánsav savkloridját és terc-butil (S)-N¹-(benzil-oxi-karbonil)-piperazin-karboxilátot használunk. Így 492 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$C_{33}H_{49}O_7N_2Cl_3$ (FW=690, Cl=35)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 0,94-1,39 (18H, komplex), 1,43 (9H, s), (9H, s), 1,49-1,71 (2H, komplex), 1,78-2,13 (2H, komplex), 2,60 (1H, dd, $J=17,5$ és 3,6 Hz), 2,94 (1H, dd, $J=17,5$ és 10,9 Hz), 3,14 (1H, m), 3,43 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,61 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 4,77 (1H, cl, $J=11,9$ Hz), 5,14 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,21, (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,27 (1H, t, $J=4,0$ Hz), 7,23-7,41 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2927 (s), 1740 (s), 1677 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=690$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=690,2598$

$C_{33}H_{49}O_7N_2(^{35}Cl)_3$; számított érték: 690,2606

$[\alpha]_D^{26} = -7,0^\circ$ ($c=2,0$, $CHCl_3$)

88. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-dodecil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 11. referenciapélldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 498 mg, a 87. referenciapélldában ismerttetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-dodecil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 407 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

C₃₁H₄₈O₇N₂ (FW=560)

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,94-2,11 (22H, komplex), 1,43 (9H, s), 2,48 (1H, dd, J=17,5 és 3,6 Hz), 2,82 (1H, dd, J=17,5 és 10,9 Hz), 3,07 (1H, m), 3,31 (1H, széles, t, J=10,1 Hz), 4,25 (1H, m), 5,13 (1H, d, J=11,8 Hz), 5,20 (1H, d, J=11,8 Hz), 5,27 (1H, dd, J=5,3 és 3,3 Hz), 7,23-7,40 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3185 (w), 2927 (s), 1736 (s), 1678 (s).

Tömegspektrum [M-tBuO]⁺=487

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M-tBuO]⁺=487,2820

C₂₇H₃₉O₆N₂; számított érték: 487,2820

[α]_D²⁶ = -20,5° (c=1,0, EtOH)

89. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karboxil)-metil-1-oxo-dodecil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 12. referenciapélldában ismerttetett módon eljárva, de

kiindulási anyagként 403 mg, a 88. referenciapéldában ismertett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-dodecil]-(S)-piperazinsav-terc-butil-észtert és 0-benzil-hidroxilamint használva 463 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$C_{38}H_{55}O_7N_3$ (FW=665)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 0,94-2,45 (24H, komplex), 1,42 (9H, s), 3,21 (1H, m), 3,46 (1H, m), 4,23 (1H, m), 4,82 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,87 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 5,13 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,20 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,24 (1H, m), 7,20-7,49 (10H komplex), 8,41 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3252 (w), 2927 (s), 1733 (s), 1675 (s).

Tömegspektrum $[M+H]^+=666$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=666,4136$

$C_{36}H_{56}O_7N_3$; számított érték: 666,4118

$[\alpha]_D^{26} = 36,2^\circ$ ($c=1,0$, $CHCl_3$)

90. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-dodecil]-(S)-piperazinsav

A 13. referenciapéldában ismertett módon eljárva, de kiindulási anyagként 457 mg, a 89. referenciapéldában ismertett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karboxil)-metil-1-oxo-dodecil]-(S)-piperazinsav-terc-butil-észtert használva 370 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$C_{34}H_{47}O_7N_3$ (FW=609)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,88 (3H, t), 0,96-1,38 (16H, komplex), 1,38-1,69 (3H, komplex), 1,82-2,06 (2H, komplex), 2,21-2,59 (2H, komplex), 2,90-3,18 (3H, komplex), 4,11 (1H, széles d, $J=12,5$ Hz), 4,85 (1H, széles, s), 4,89-5,08 (3H, komplex), 5,17 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 7,02-7,51 (11H, komplex), 12,32 (1H, s).

IR-spektrum (folyadék film, KBr pellet):

3231 (w), 2926 (s), 1710 (s), 1672 (s), 1604 (s).

$[\alpha]_D^{26} = 28,1^\circ$ (c=1,0, EtOH)

91. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-(1-oxo-4-fenil-butil)-oxazolidinon

A 3. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 6,88 mg 4-(S)-izopropil-2-oxazolidinont és 6,88 g 4-fenil-butiril-kloridot használva 10,23 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

$C_{16}H_{21}O_3N$ (FW=275)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,86 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,91 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,85-2,21 (2H, komplex), 2,36 (1H, d, hep, $J=6,6$ és 4,0 Hz), 2,69 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 2,91 (1H, dt, $J=17,2$ és 7,3 Hz), 3,02 (1H, dt, $J=17,2$ és 7,3 Hz), 4,18 (1H, dd, $J=8,6$ és 4,0 Hz), 4,24 (1H, t, $J=8,6$ Hz), 4,41 (1H, dt, $J=8,6$ és 4,0 Hz), 7,12-7,36 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2964 (m), 1781 (s), 1701 (s).

Tömegspektrum $[M]^+ = 275$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+ = 275,1507$

$C_{16}H_{21}O_3N$; számított érték: 275,1522

$[\alpha]_D^{26} = +60,6^\circ$ ($c=1,0$, $CHCl_3$)

92. Referenciapéllda

4-(S)-Izopropil-3-[2-(R)-(tert-butoxi-metil-1-oxo-4-fenil-butyl)]-2-oxazolidinon

A 4. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 8,83 g, a 91. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-(1-oxo-4-fenil-butyl)-oxazolidinont és 25,0 ml terc-butyl-bróm-acetátot használva 7,35 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$C_{22}H_{31}NO_5$ (FW=389)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

0,89 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 0,91 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 1,42 (9H, s), 1,78 (1H, m), 2,01 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,47 (1H, dd, $J=16,5$ és 4,6 Hz), 2,57-2,74 (2H, komplex), 2,81 (1H, dd, $J=16,5$ és 9,9 Hz), 4,08-4,37 (4H, komplex), 7,11-7,32 (5H komplex).

IR-spektrum (folyadék film, KBr pellet) cm^{-1} :

2978 (w), 1767 (s), 1730 (s), 1691 (s).

Tömegspektrum $[M]^+ = 389$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+ = 389,2208$

$C_{22}H_{31}O_5N$; számított érték: 389,2202

o.p.: 64-66 °C (H_2O -MeOH)

$[\alpha]_D^{26} = +51,6^\circ$ ($c=1,0$, $CHCl_3$)

93. Referenciapéllda**terc-Butoxi 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-5-fenil-pentanoát**

A 63. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 5,11 g, a 92. referenciapéldában ismertetett módon előállított 4-(S)-izopropil-3-[2-(R)-(tert-butoxi-metil-1-oxo-4-fenil-butyl)-2-oxazolidinont használva 4,45 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$C_{23}H_{28}O_4$ (FW=368)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

1,40 (9H, s), 1,83 (1H, m), 1,97 (1H, m), 2,41 (1H, dd, $J=16,5$ és $3,3$ Hz), 2,52-2,64 (2H komplex), 2,69 (1H, dd, $J=16,5$ és $8,6$ Hz), 2,89 (1H, m), 5,11 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 5,19 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 7,06-7,44 (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2978 (m), 1731 (s), 1604 (w).

Tömegspektrum $[M]^+=368$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=368,1997$

$C_{23}H_{28}O_4$; számított érték: 368,1988

$[\alpha]_D^{26} = +13,0^\circ$ ($c=4,2$, $CHCl_3$)

94. Referenciapéllda**3-(R)-(Benzil-oxi-karbonil)-5-fenil-pentán-karbonsav**

A 7. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 4,40 g, a 93. referenciapéldában ismertetett módon előállított terc-butoxi 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-5-fenil-pentanoátot használva 3,17 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$C_{19}H_{20}O_4$ (FW=312)

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

1,77-2,10 (2H, komplex), 2,53 (1H, dd, $J=15,5$ és $3,6$ Hz),
2,55-2,70 (2H, komplex), 2,83 (1H, dd, $J=15,5$ és $9,2$ Hz),
2,92 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,18 (1H, d, $J=12,5$
Hz), 7,06-7,42 (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3031 (m), 1736 (s), 1710 (s), 1604 (w).

Tömegspektrum $[\text{M}+\text{H}]^+=313$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=313,1462$

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4$; számított érték: 313,1462

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +16,0^\circ$ ($c=1,4$, EtOH)

95. Referenciapéllda

2,2,2-Triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-5-fenil-pentanoát

A 8. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 3,13 g, a 94. referenciapéldában ismertetett módon előállított 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-5-fenil-pentán-karbonsavat és 4,3 ml triklór-etanolt használva 4,07 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Cl}_3$ (FW=442, Cl=35)

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

1,80-2,12 (2H, komplex), 2,51-2,83 (3H, komplex), 2,88-3,09
(2H, komplex), 4,66 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 4,71 (1H, d, $J=11,9$
Hz), 5,12 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,19 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 7,04-
7,45 (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2958 (w), 2947 (w), 1754 (s), 1733 (s).

Tömegspektrum $[M]^+ = 442$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+ = 442,0498$

$C_{21}H_{21}O_4(^{35}Cl)_3$; számított érték: 442,0505

$[\alpha]_D^{26} = +9,8^\circ$ ($c=3,1$, $CHCl_3$)

96. Referenciapéllda

2-(R)-(2,2,2-Triklór-etoxi-karbonil)-metil-4-fenil-vajsav

A 9. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 4,01 g, a 95. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2,2,2-triklór-etil 3-(R)-(benzil-oxi-karbonil)-5-fenil-pentanoátot használva 2,54 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$C_{14}H_{15}O_4Cl_3$ (FW=352, Cl=35)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), δ p.p.m.:

1,92 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,56-2,80 (3H, komplex), 2,83-3,08 (2H, komplex), 4,72 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 4,78 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 7,11-7,38 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film, KBr pellet) cm^{-1} :

3221 (m), 2951 (m), 1754 (s), 1731 (s), 1694 (s).

Tömegspektrum $[M]^+ = 352$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+ = 352,0013$

$C_{14}H_{15}O_4(^{35}Cl)_3$; számított érték: 352,0035

o.p.: 59-61°C (H_2O -MeOH)

$[\alpha]_D^{26} = +21,1^\circ$ ($c=1,7$, EtOH)

97. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-4-fenil-butil]-(S)-piperazinsav-terc-butil-észter

A 10. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 353 mg, a 96. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-4-fenil-vajsav savkloridját és 8 mg mennyiségben (S)-N¹(benzil-oxi-karbonil-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 492 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

C₃₁H₃₇O₇Cl₃ (FW=654)

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

1,42 (9H, s), 1,47-2,19 (6H, komplex), 2,31-2,60 (2H, komplex), 2,65 (1H, dd, J=17,2 és 4,0 Hz), 3,02 (1H, dd, J=17,2 és 10,6 Hz), 3,22 (1H, m), 3,38 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,63 (1H, d, J=11,9 Hz), 4,78 (1H, d, J=11,9 Hz), 5,16 (2H, s), 5,27 (1H, m), 7,05-7,42 (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

2955 (m), 1735 (s), 1676 (s).

Tömegspektrum [M+H]⁺=655

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M+H]⁺=655,1721

C₃₁H₃₈O₇N₂(³⁵Cl)₃; számított érték: 655,1745

[α]_D²⁶ = -16,4° (c=1,0, CHCl₃)

98. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-4-fenil-butyl]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 11. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 330 mg, a 97. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-4-fenil-butyl]-

-(S)-piperazinsav-terc-butil-észtert használva 231 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$C_{29}H_{36}O_7N_2$ (F=524)

1,42 (9H, s), 1,43-2,19 (6H, komplex), 2,27-2,73 (2H, komplex), 2,52 (1H, dd, J=17,2 és 3,6 Hz), 2,88 (1H, dd, J=17,2 és 10,6 Hz), 3,02-3,47 (2H, komplex), 4,20 (1H, m), 5,15 (2H, s), 5,26 (1H, széles dd, J=4,6 és 3,3 Hz), 6,79-7,41 (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2977 (m), 1733 (s), 1676 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=524$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=525,2593$

$C_{29}H_{37}O_7N_2$; számított érték: 525,2593

$[\alpha]_D^{26} = -29,5^\circ$ (c=1,0, EtOH)

99. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-4-oxo-4-fenil-butil]-(S)-piperazinsav-terc-butil-észter

A 12. referenciapéldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 228 mg, a 98. referenciapéldában ismerttetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(R)-karboxi-metil-1-oxo-4-fenil-butil]-(S)-piperazinsav-terc-butil-észtert és 0-benzil-hidroxilamint használva 260 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$C_{36}H_{43}O_7N_3$ (FW=629)

1,30-2,78 (10H, komplex), 1,42 (9H, s), 3,14-3,54 (2H, komplex), 4,24 (1H, m), 4,83 (1H, d, J=11,7 Hz), 4,88 (1H, d,

$J=11,7$ Hz), 5,15 (2H, s), 5,26 (1H, m), 7,05-7,48 (15H, komplex), 8,15 (1H, m).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3252 (w), 2977 (m), 1732 (s), 1672 (s).

Tömegspektrum $[M+H]^+=634$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+H]^+=630,3162$

$\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{N}_3$; számított érték: 630,3179

100. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-fenil-butil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 13. referenciapélldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 260 mg, a 99. referenciapélldában ismerttetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-4-oxo-4-fenil-butil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 230 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. Ez ugyan szennyeződéseket tartalmaz, de felhasználható a következő reakcióban (20. példa szerinti) további tisztítás nélkül.

101. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-4-metil-1-oxo-pentil]-(S)-piperazinsav

A 13. referenciapélldában ismerttetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 401 mg, a 46. referenciapélldában ismerttetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-4-metil-1-oxo-pentil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 375 mg mennyiség-

ben a cím szerinti vegyületet kapjuk. Bár ez a vegyület kis mennyiségekben szennyeződéseket tartalmaz, azért felhasználható a soron következő reakciókban (32. és 36. példák szerinti reakciók) további tisztítás nélkül.

102. Referenciapéllda

2-(S)-(2,2,2-Triklór-etoxi-karbonil)-metil-heptán-karbonsav

A 3., 4., 5., 6., 7., 8. és 9. referenciapéldák szerinti szintézismódszerek alkalmazásával, megfelelő R-konfigurációjú köztitermékeken keresztül kiindulási anyagként 4-(R)-izopropil-2-oxazolidinont és heptanoil-kloridot használva a cím szerinti vegyület állítható elő.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,89 (3H, t, $J=6,5$ Hz), 1:18-1,47 (6H, komplex), 1,47-1,82 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J=15,2$ és $2,9$ Hz), 2,88 (1H, dd, $J=15,2$ és $9,3$ Hz), 2,94 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J=12,0$ Hz), 4,79 (1H, d, $J=12,0$ Hz).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

1758 (s), 1709 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=319,0261$

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Cl}_3$; számított érték: 319,0271

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -11,2^\circ$ ($c=3,96$)

103. Referenciapéllda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(S)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butil-észter

A 10. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 413 mg, a 102. referenciapéldában

ismertetett módon előállított 2-(S)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-heptanoátsav savkloridját és (S)-N¹-(benzil-oxi-karbonil)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 675 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,85 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,97-2,14 (12H, komplex), 1,43 (3H, s), 2,50 (1H, dd, J=17,5 és 4,9 Hz), 2,95 (1H, dd, J=17,5 és 9,9 Hz), 2,97 (1H, m), 3,28 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,58 (1H, d, J=12,5 Hz), 4,85 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,10 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,21 (1H, d, J=12,5 Hz), 5,29 (1H, széles d, J=4,3 Hz), 7,22-7,42 (5H, komplex).

2931 (m), 1735 (s), 1677 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: [M]⁺=620,1833

C₂₈H₃₉N₂O₇³⁵Cl₃; számított érték: 620,1823

104. Referenciapélda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(S)-karboxi-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 11. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 670 mg, a 103. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(S)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 489 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,84 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,94-2,17 (12H, komplex), 1,42 (9H, s), 2,37 (1H, m), 2,80-3,09 (2H, komplex), 3,18 (1H, m), 4,39 (1H, m), 5,00-5,36 (3H, komplex), 7,18-7,42 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3190 (w), 2932 (s), 1735 (s), 1679 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+=473,2672$

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6$; számított érték: 473,2652

105. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(S)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 12. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 489 mg, a 104. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(S)-(karboxi-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 432 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,87 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 0,93-2,38 (14H, komplex), 1,42 (9H, s), 2,81-3,32 (2H, komplex), 4,32 (1H, m), 4,75-4,95 (2H, komplex), 5,10 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,20 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 5,27 (1H, m), 7,22-7,46, (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3252 (m), 2931 (s), 1735 (s), 1675 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+=596,3327$

$\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_7$; számított érték: 596,3335

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +37,1^\circ$ ($c=1,00$, EtOH)

106. Referenciapéllda

N^1 -(Benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(S)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 13. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de

kiindulási anyagként 377 mg, a 105. referenciapéldában ismertetett módon előállított N¹-(benzil-oxi-karbonil)-N²-[2-(S)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használva 301 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,83 (3H, t, J=5,8 Hz), 0,97-2,20 (15H, komplex), 3,14 (1H, m), 4,24 (1H, m), 4,70-4,95 (2H, széles s), 5,02-5,33 (3H, komplex), 7,18-7,48 (10H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm⁻¹:

3230 (w), 2940 (m), 1720 (s), 1655 (s).

$[\alpha]_D^{26} = +21,4^\circ$ (c=1,0, EtOH)

107. Referenciapélda

N¹-(Benzil-oxi-karbonil)-N²-[1-oxo-2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-4-metil-pentil]-(S)-piperazinsav-terc-butyl-észter

A 10. referenciapéldában ismertetett módon eljárva, de kiindulási anyagként 405 mg, a 44. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(R)-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-metil-4-metil-pentánkarbonsavat és 421 mg (S)-N¹-(benzil-oxi-karbonil)-piperazinsav-terc-butyl-észtert használunk. Így 632 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), δ p.p.m.:

0,87 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,10-1,71 (4H, komplex), 1,43 (9H, s), 1,73-2,15 (3H, komplex), 2,62 (1H, dd, J=17,2 és 3,8 Hz), 2,91 (1H, dd, J=17,2 és 10,9 Hz), 3,23 (1H, dd, J=10,5 és 7,7 Hz), 3,47 (1H, dd, J=12,2 és 9,7

Hz), 4,28 (1H, m), 4,61 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 4,77 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,14 (1H, d, $J=12,5$ H), 5,21 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 5,26 (1H, t, $J=4,3$ Hz), 7,27-7,42 (5H, komplex).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

2960 (m), 1735 (s), 1675 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=606,1664$

$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7^{35}\text{Cl}_3$; számított érték: 606,1667

$[\alpha]_D^{26} = -4,3^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3)

108. Referenciapéllda

N^2 -[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil-(S)-piperazinsav-(4S,5S)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid

Az 1. referenciapéldában ismertetett módon eljárva katalitikus redukálás útján eltávolítjuk 64 mg, a 17. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-(4S,5S)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid védőcsoportjait. A kapott terméket preparatív fordított fázisú vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,25 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként víz és metanol 4:6 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként metanolt használva. Így 35 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 69-72 °C hexán és etil-acetát elegyéből végzett átkristályosítás után.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,85 (3H, t, $J=6,7$ Hz), 0,87 (3H, t, $J=6,1$ Hz), 0,92 (3H, d, $J=6,7$ Hz), 1,00-2,00 (15H, komplex), 1,09 (3H, t, $J=7,3$ Hz),

2,31 (1H, dd, $J=12,0$ és $4,4$ Hz), 2,49 (1H, széles, t, $J=12,0$ Hz), 2,55 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 2,83 (1H, m), 3,01 (1H, széles d, $J=12,8$ Hz), 3,95 (1H, m), 4,64 (1H, dd, $J=8,5$ és $4,9$ Hz), 4,75 (1H, széles, d, $J=12,8$ Hz), 5,31 (1H, széles s), 7,38 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3303 (m), 1714 (m), 1667 (s), 1626 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M+2H-H_2O]^+=424,3972$

$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$; számított érték: 424,3055

$[\alpha]_D^{26} = -30,7^\circ$ ($c=1,01$, EtOH)

109. Referenciapéllda

**N^2 -[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-
-piperazinsav-(4R,5R)-5-metil-3-oxoheptán-4-il-amid**

Az 1. referenciapélldában ismertetett módon eljárva katalitikus redukálás útján eltávolítjuk 37 mg, a 20. referenciapélldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-(4S,5S)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid védőcsoportjait. A kapott terméket preparatív fordított fázisú vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 15:1 térfogatarányú elegyét, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 19 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,77-0,93 (6H, komplex), 0,97 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,06 (3H, t,

$J=7,3$ Hz), 1,15-2,63 (17H, komplex), 2,52 (2H, q), 2,70-3,19, (2H, komplex), 3,95 (1H, m), 4,47-4,73 (2H, komplex), 5,25 (1H, s), 6,81 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,70-8,80 (1H, széles s), 9,54 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3274 (m), 2933 (s), 1718 (m), 1665 (s), 1628 (s).

Tömegspektrum $[M]^+=440$

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M-H_3NO]^+=407,2791$

$\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$; számított érték: 407,2784

$[\alpha]_D^{26} = +2,7^\circ$ ($c=0,99$, EtOH)

110. Referenciapéllda

**N^1 -[2-(R)-(Hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-
-piperazin-karbonsav-(4S,5S)-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid**

Az 1. referenciapéldában ismertetett módon eljárva katalitikus redukálás útján eltávolítjuk 67 mg, a 31. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsav-(4S,5S)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid védőcsoportjait. A kapott terméket preparatív fordított fázisú vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 20:1 térfogatarányú elegyét kétszer, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 41 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,80-0,92 (6H, komplex), 0,95 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,06 (3H,

t, $J=7,3$ Hz), 1,10-2,87 (15H, komplex), 2,59 - (2H, q, $J=7,3$ Hz), 3,79 (1H, széles d, $J=13,9$ Hz), 4,02, (1H, m), 4,35 (1H, széles d, $J=12,5$ Hz), 4,62 (1H, dd, $J=8,2, 5,6$ Hz), 5,29 (1H, d, $J=3,3$ Hz), 7,64, (1H, d, $J=17,9$ Hz), 9,43 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3270 (s), 2933 (s), 1716 (s), 1650 (s), 1630 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=440,3032$

$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$; számított érték: 440,3299

$[\alpha]_D^{26} = +47,2^\circ$ ($c=1,00$, EtOH)

111. Referenciapéllda

N^2 -[2-(R)-(2-Hidroxi-amino-2-oxo-etil)-1-oxo-heptil]-(R)-piperazinsav-(4R,5R)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid

Az 1. referenciapéldában ismertetett módon eljárva katalitikus redukálás útján eltávolítjuk 54 mg, a 32. referenciapéldában ismertetett módon előállított N^1 -(benzil-oxi-karbonil)- N^2 -[2-(R)-(benzil-oxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazinsav-(4R,5R)-5-metil-3-oxo-heptán-4-il-amid védőcsoportjait. A kapott terméket preparatív fordított fázisú vékonyrétegekromatográfiás tisztításnak vetjük alá 20 cm · 20 cm méretű, 0,5 mm vastag szilikagél-lemezen, futtatószerként kloroform és metanol 25:1 térfogatarányú elegyét háromszor, illetve eluálószerként etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 29 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), δ p.p.m.:

0,78-0,99 (9H, komplex), 1,03 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,11-1,84 (13H, komplex), 2,18 (1H, m), 2,30-2,88 (6H, komplex), 3,10

(1H, széles d, $J=13,9$ Hz), 3,82 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 4,19 (1H, m), 4,64 (1H, dd, $J=8,6$ és $7,9$ Hz), 5,23 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,18 (1H, széles d, $J=8,6$ Hz), 7,79 (1H, széles s), 8,84 (1H, széles s).

IR-spektrum (folyadék film) cm^{-1} :

3275 (m), 2945 (m), 1715 (m), 1655 (s), 1635 (s).

Nagy feloldóképességű tömegspektrum: $[M]^+=440,2991$

$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$; számított érték: 440,2998

$[\alpha]_D^{26} = +76,4^\circ$ ($c=0,28$, EtOH)

1. Készítmény-előállítási példa

Kemény kapszula-készítmény

Összekeverünk 100 mg 3. példa szerinti porszerű anyagot, 150 mg laktózt, 50 mg cellulózt és 6 mg magnézium-sztearátot, majd a kapott keveréket szokványos, 2 db-ból álló kemény zse-latinkapszulákba töltjük. Az így kapott kapszulákat mossuk, majd szárítjuk.

2. Készítmény-előállítási példa

Tabletta készítmény

Összekeverünk 100 mg 5. példa szerinti porszerű anyagot, 0,2 mg kolloid szilícium dioxidot, 5 mg magnézium-sztearátot, 275 mg finom kristályos cellulózt, 11 mg keményítőt és 98,8 mg laktózt, majd a kapott keveréket hagyományos módon megfelelő méretű és tömegű tablettákká sajtoljuk. Szükséges esetben a tablettákat bevonattal látjuk el.

3. Készítmény-előállítási példa

Injektálható készítmény

1,5 térfogat% 21. példa szerinti vegyületet 10 térfogat%

propilén-glikolba bekeverünk, majd a kapott keveréket injektálásra alkalmas vízben feloldjuk és sterilizáljuk.

4. Készítmény-előállítási példa

Szuszpenziós készítmény

5 ml alkalmas közegben szuszpendáljuk 100 mg 34. példa szerinti porszerű anyag, 100 mg nátrium-karboxi-metil-cellulóz, 5 mg nátrium-benzoát, 1,0 g, japán gyógyszerkönyvi minőségű szorbit és 0,025 ml vanillin keverékét.

Szabadalmi igénypontok

1. (1) általános képletű vegyületek - a képletben
- R^1 jelentése $-OR^3$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport), $-NR^4R^5$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportot jelent), $-NHCH(R^6)COR^7$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^7 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport), $-NHCH(R^6)COOR^8$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése a korábban megadott és R^8 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport) vagy $-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése a korábban megadott, míg R^9 és R^{10} azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, vagy $-NR^9R^{10}$ együttesen heterociklusos gyűrűs csoportot jelent); és
- R^2 jelentése hidrogénatom, 3-16 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy olyan aralkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált fenilcsoportból és 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportból áll,
- azok az (1) általános képletű vegyületek kivételével, amelyeknél R^1 jelentése $-NHCH(R^{6a})COR^{7a}$ általános képletű

csoport (mely képletben az R^{6a} és R^{7a} kombináció izobutil- és metilcsoportot vagy etil- és szek-butilcsoportot jelent) és R^2 jelentése pentilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, **azzal jellemezve**, hogy

R^1 jelentése $-OR^3$ képletű csoport (ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport), $-NR^4R^5$ képletű csoport (ahol R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicssoportot jelent), $-NHCH(R^6)COR^7$ képletű csoport (ahol R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^7 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport), vagy $-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$ (ahol R^6 jelentése a korábban megadott, míg R^9 és R^{10} azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, vagy NR^9R^{10} együttesen heterociklusos gyűrűs csoportot jelent); és

R^2 jelentése hidrogénatom, 3-16 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy olyan aralkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált fenilcsoportból és 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportból áll.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, **azzal jellemezve**, hogy

R^1 jelentése $-OR^3$ képletű csoport (ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport), $-NR^4R^5$ képletű csoport (ahol R^4 és R^5 azonos vagy eltérő je-

lentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent) vagy $\text{-NHCH(R}^6\text{)COR}^7$ képletű csoport (ahol R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^7 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport); és

R^2 jelentése hidrogénatom, 3-16 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy olyan aralkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált fenilcsoportból és 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportból áll.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti (1) általános képletű vegyületek, **azzal jellemezve**, hogy

R^1 jelentése $\text{-NR}^4\text{R}^5$ képletű csoport (ahol R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoportot jelent); és

R^2 jelentése 3-16 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy olyan aralkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált fenilcsoportból és 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportból áll.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti (1) általános képletű vegyületek, **azzal jellemezve**, hogy

R^1 jelentése $\text{-NR}^4\text{R}^5$ képletű csoport (ahol R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoportot jelent); és

R^2 jelentése 6-10 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű ve-

gyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid.

7. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid.

8. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid.

9. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid.

10. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-dodecil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid.

11. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-fenil-butil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid.

12. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid.

13. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid.

14. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű ve-

gyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid.

15. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid.

16. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-dodecil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid.

17. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek közé tartozó N^2 -[2-(R)-(hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-fenil-butil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid.

18. Gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként valamely (1) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott - tartalmaz a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

19. Eljárás az (1) általános képletű vegyületek - a képletben

R^1 jelentése $-OR^3$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport), $-NR^4R^5$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó

alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthoz jelent), $-\text{NHCH}(\text{R}^6)\text{COR}^7$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^7 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport), $-\text{NHCH}(\text{R}^6)\text{COOR}^8$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése a korábban megadott és R^8 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport) vagy $-\text{NHCH}(\text{R}^6)\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése a korábban megadott, míg R^9 és R^{10} azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, vagy $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ együttesen heterociklusos gyűrűs csoportot jelent); és

R^2 jelentése hidrogénatom, 3-16 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy olyan aralkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált fenilcsoportból és 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportból áll,

azok az (1) általános képletű vegyületek kivételével, amelyeknél R^1 jelentése $-\text{NHCH}(\text{R}^{6a})\text{COR}^{7a}$ általános képletű csoport (mely képletben az R^{6a} és R^{7a} kombináció izobutil- és metilcsoportot vagy etil- és szek-butilcsoportot jelent) és R^2 jelentése pentilcsoport -

előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

a) valamely (a) általános képletű vegyületet - a képletben A jelentése amino-védőcsoport és B^1 jelentése karboxi-védőcsoport - valamely (b) általános képletű vegyülettel - a képletben R^2 jelentése hidrogénatom, 3-16 szénatomot

tartalmazó alkilcsoport vagy olyan aralkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált fenilcsoportból és 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportból áll és B^4 jelentése karboxi-védőcsoport - reagáltatunk közömbös oldószerben kondenzálószer jelenlétében, egy így kapott (c) általános képletű vegyületből - a képletben A , B^1 , R^2 és B^4 jelentése a korábban megadott - a B^1 védőcsoportot eltávolítjuk, egy így kapott (d) általános képletű vegyületet - a képletben A , R^2 és B^4 jelentése a korábban megadott - valamely R^1H általános képletű vegyülettel - a képletben R^1 jelentése $-OR^3$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport), $-NR^4R^5$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^4 és R^5 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoprotot jelent), $-NHCH(R^6)COR^7$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^7 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport), $-NHCH(R^6)COOR^8$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése a korábban megadott és R^8 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport) vagy $-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^6 jelentése a korábban megadott, míg R^9 és R^{10} azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, vagy $-NR^9R^{10}$ együttesen heterociklusos gyűrűs csoportot jelent) -reagáltatunk, ezután a B^4 védőcsoportot eltávolítjuk, egy így kapott termé-

ket valamely B^6ONH_2 általános képletű hidroxilamin-származékkal - a képletben B^6 jelentése hidroxí-védőcsoport - reagáltatunk, és végül egy így kapott (e) általános képletű vegyület - a képletben A, R^1 , R^2 és B^6 jelentése a korábban megadott - A és B^6 védőcsoportjait eltávolítjuk, vagy

b) valamely (e) általános képletű vegyület - a képletben A, R^1 , R^2 és B^6 jelentése a korábban megadott - A (amino-védőcsoport) és B^6 (hidroxí-védőcsoport) védőcsoportjait eltávolítjuk.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá eső következő vegyületek előállítására:

N^2 -[2-(R)-(hidroxí-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2-(R)-(hidroxí-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2-(R)-(hidroxí-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2-(R)-(hidroxí-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2-(R)-(hidroxí-amino-karbonil)-metil-1-oxo-dodecil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2-(R)-(hidroxí-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-fenil-butil]-(S)-piperazin-karbonsav-N-metil-amid,

N^2 -[2-(R)-(hidroxí-amino-karbonil)-metil-1-oxo-heptil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid,

N^2 -[2-(R)-(hidroxí-amino-karbonil)-metil-1-oxo-oktil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid,

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-nonil]-
-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid,

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-decil]-
-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid,

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-dode-
cil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid és

N^2 -[2- (R) - (hidroxi-amino-karbonil)-metil-1-oxo-4-fenil-
-butil]-(S)-piperazin-karbonsav-N,N-dimetil-amid,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási
vegyületeket használunk.

A meghatalmazott:

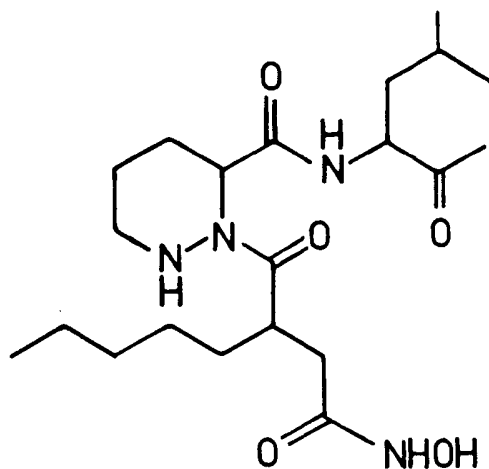
DANIUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
1.

Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

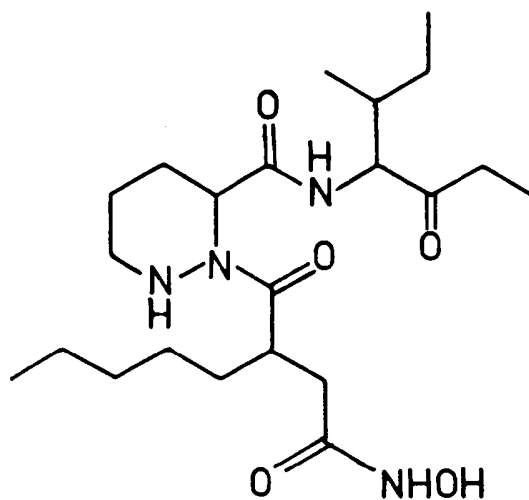
8. évf. 1. sz. 1. old.

P94 01420

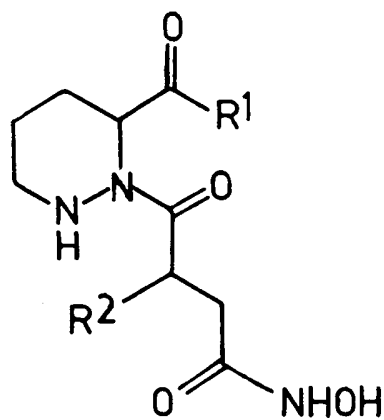
8/1



(II)



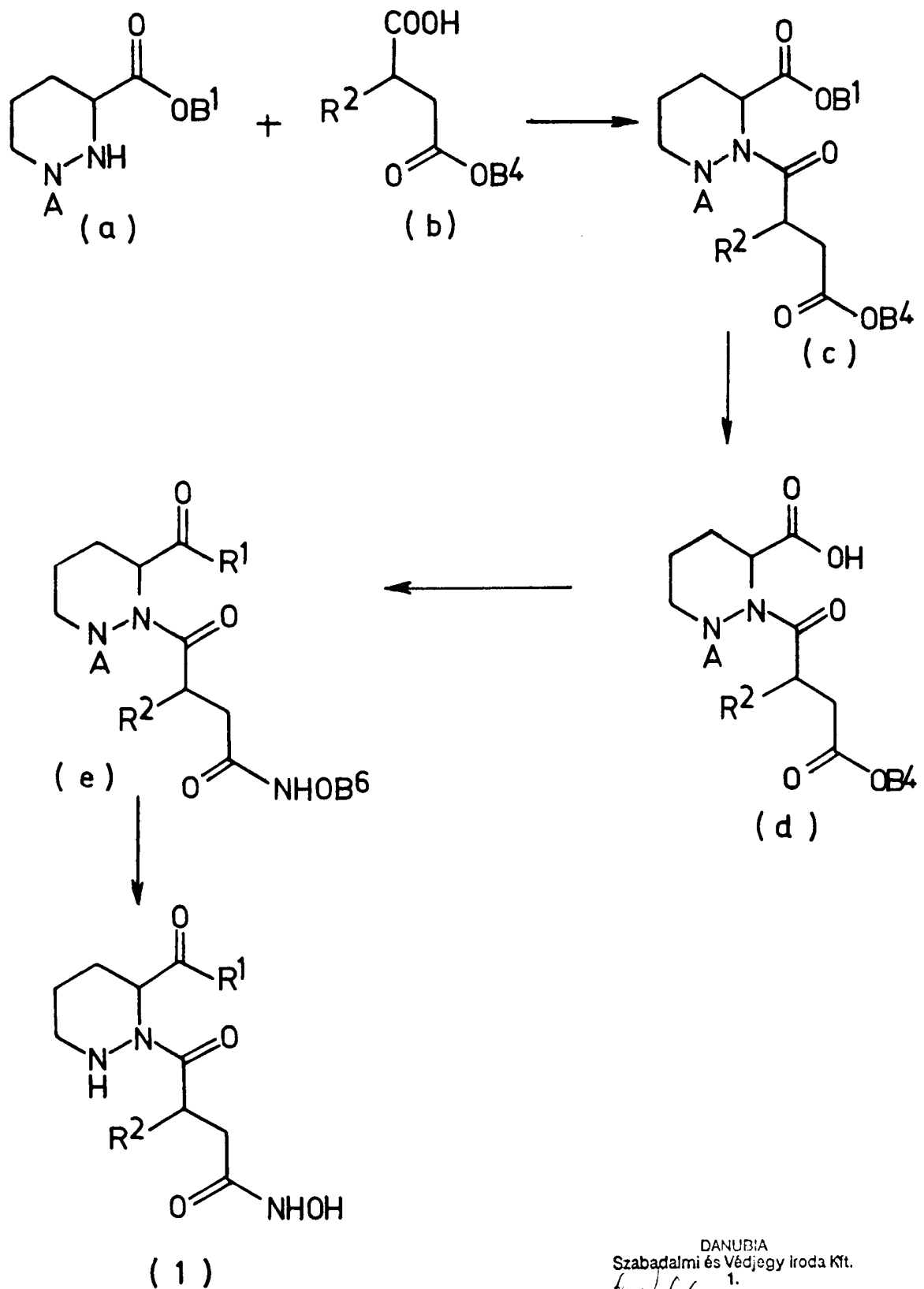
(III)



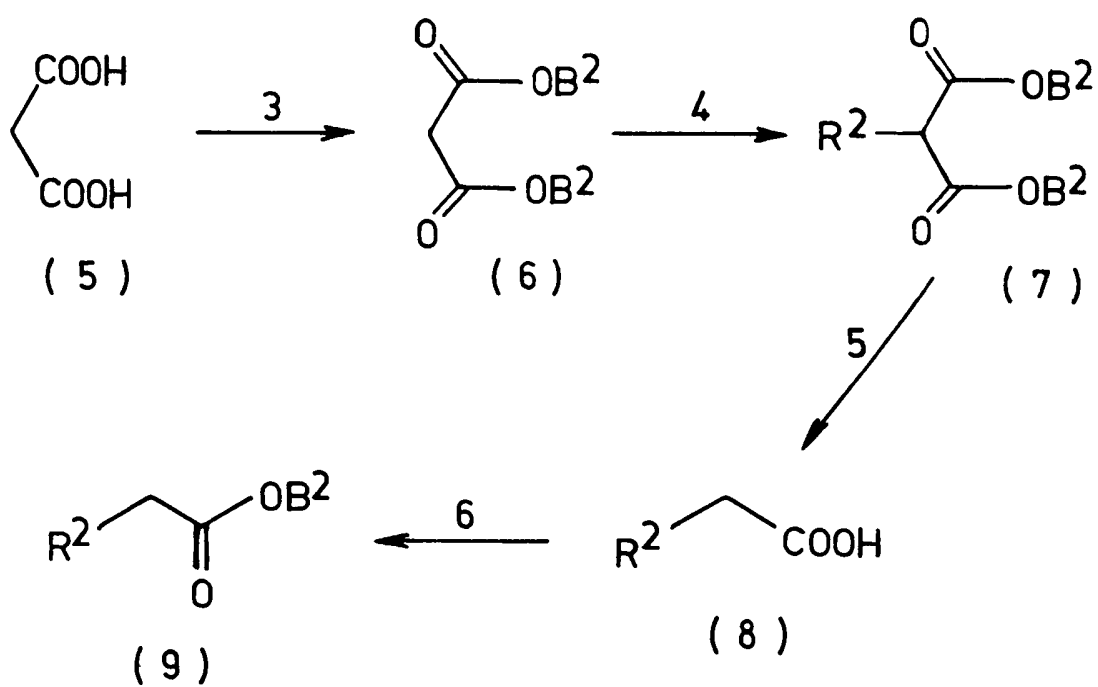
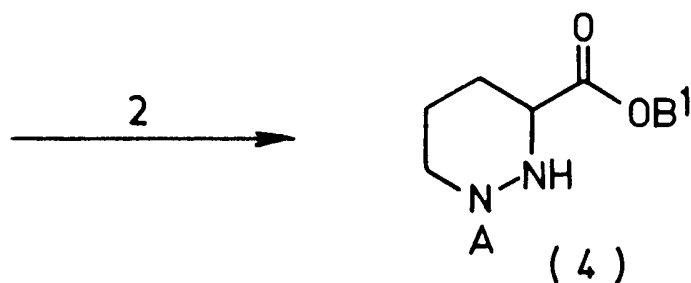
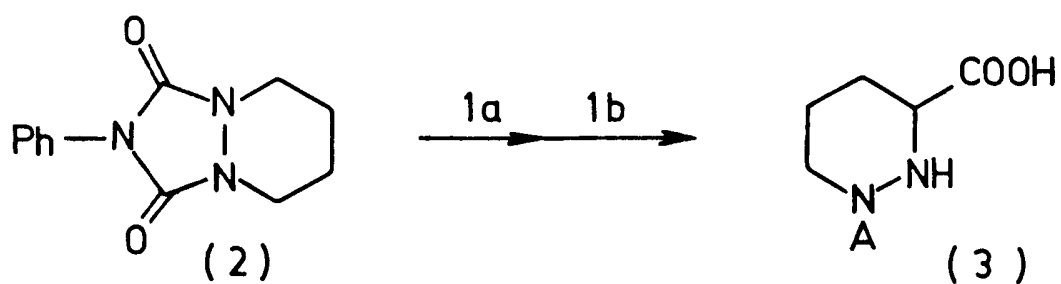
(1)

1. reakcióvázlat

8/2

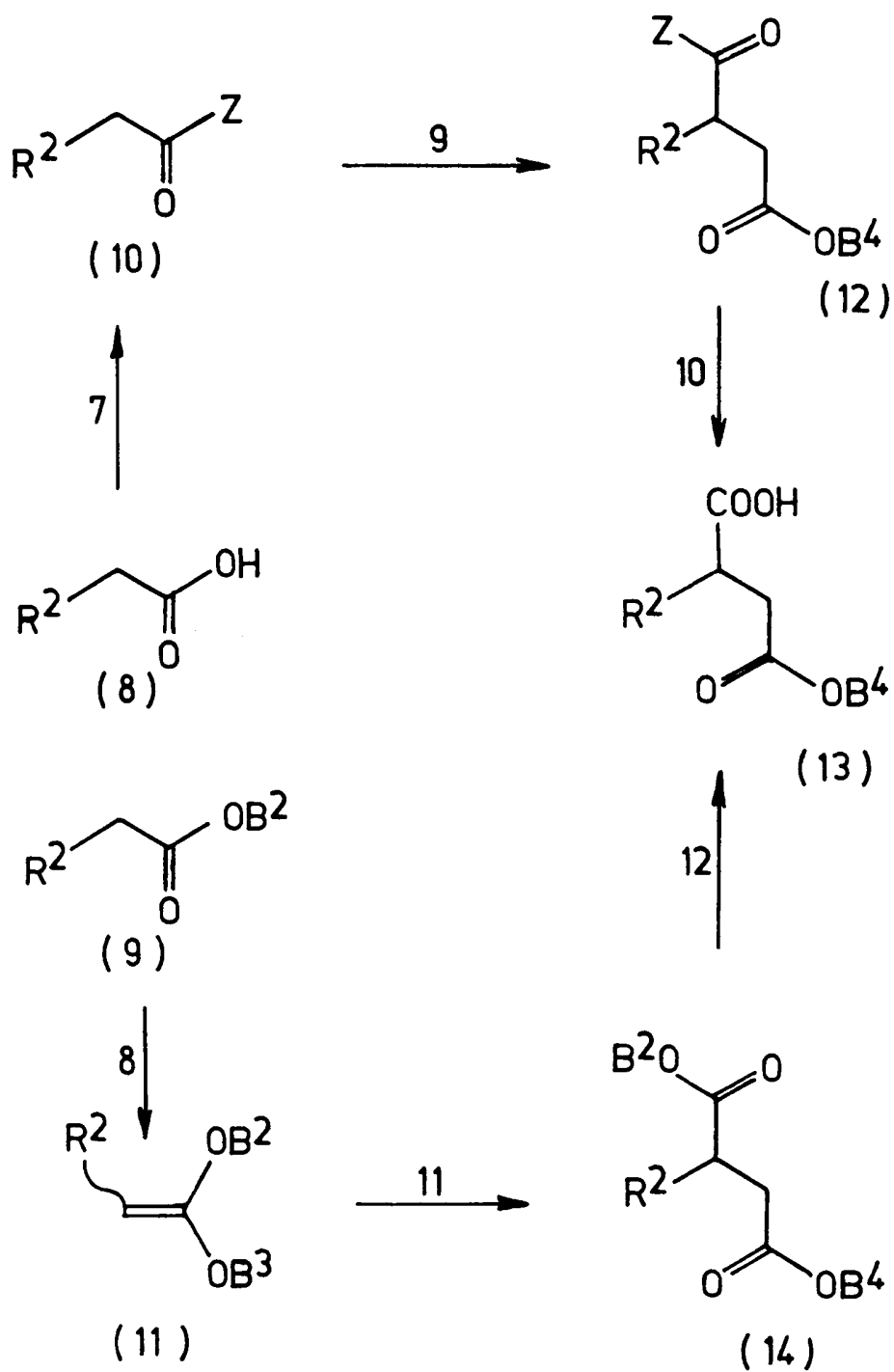


2. reakcióvázlat



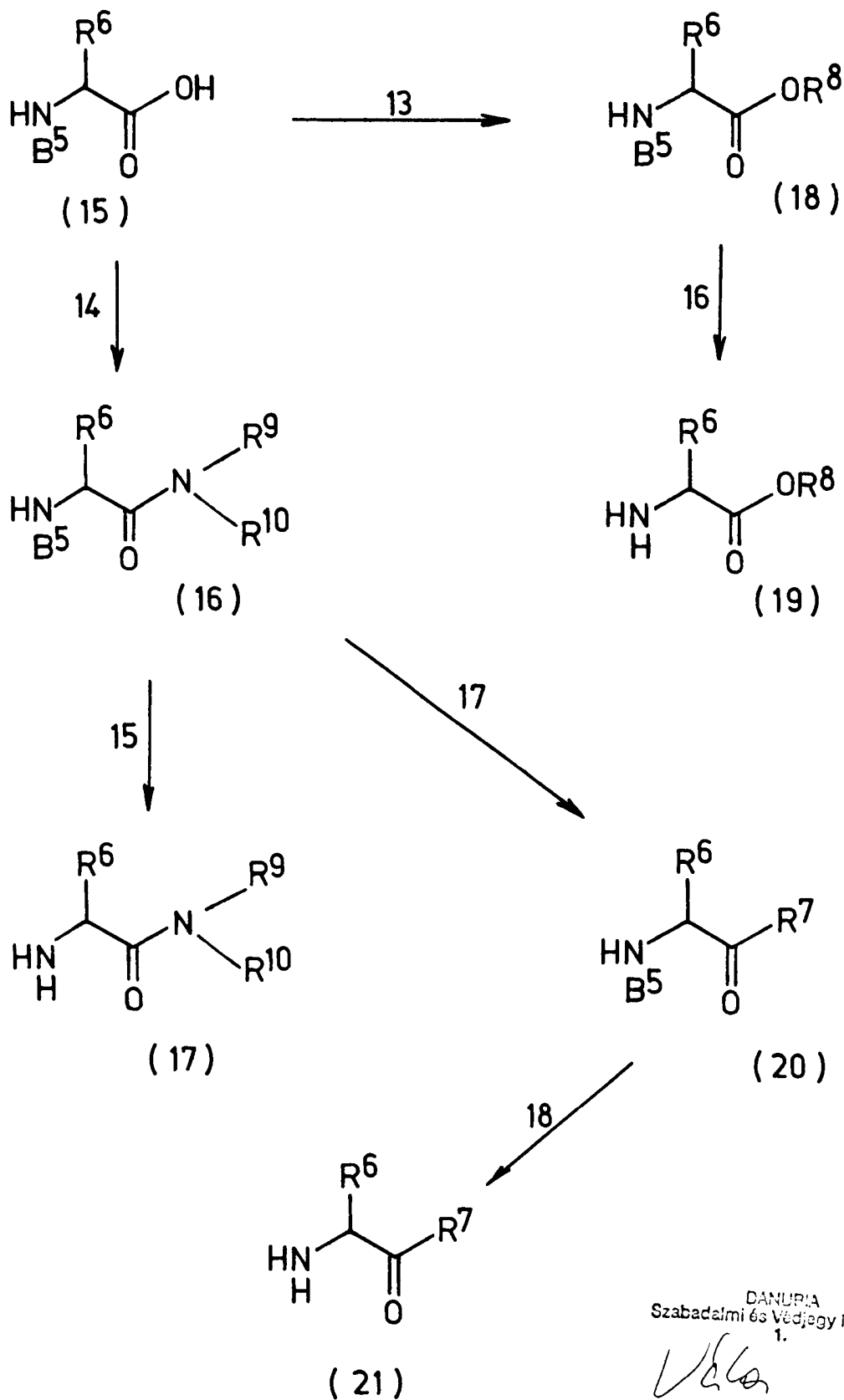
2. reakcióvázlat folytatása

8/4

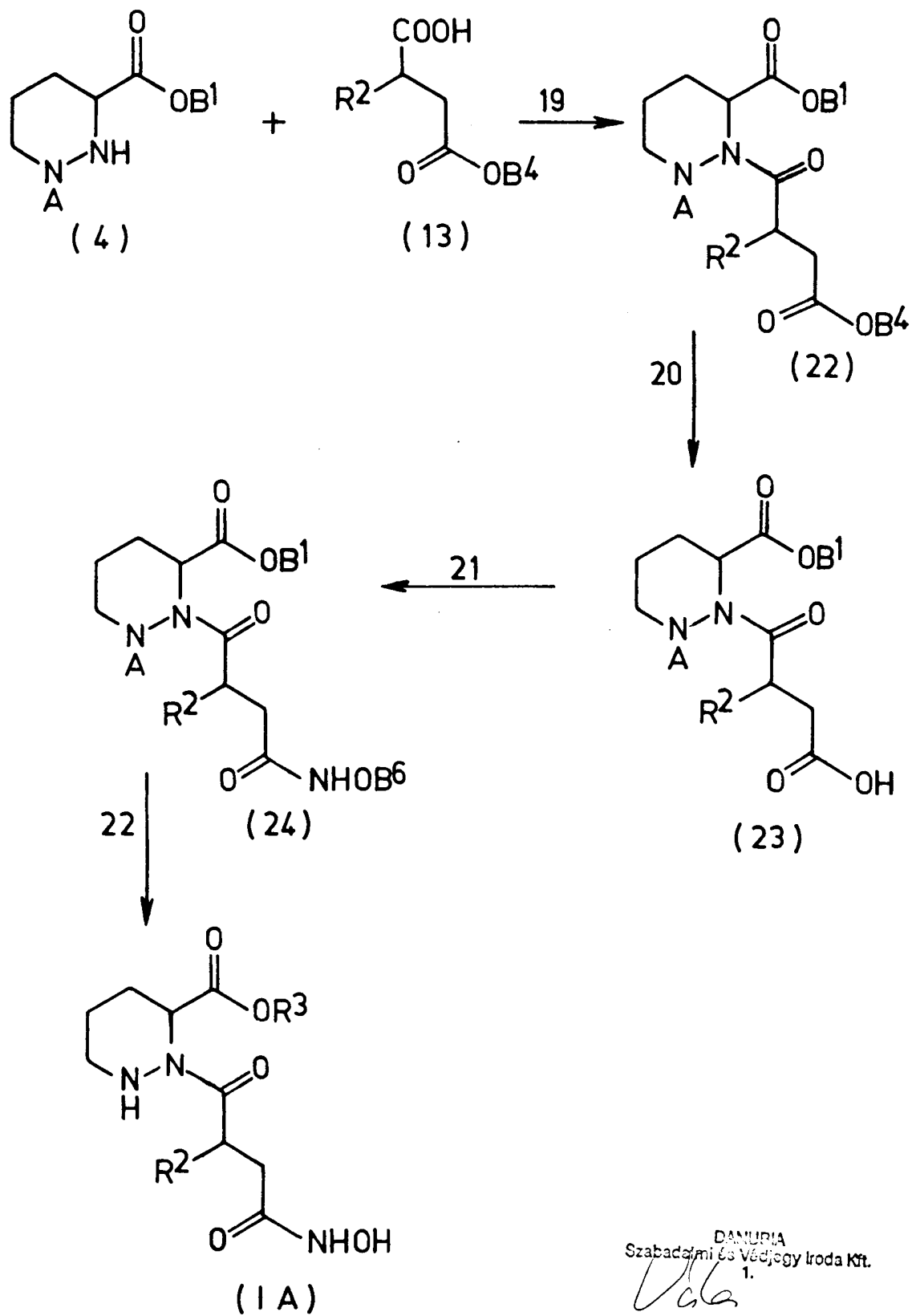


Vala

2. reakcióvázlat folytatása



2. reakcióvázlat folytatása



2. reakcióvázlat folytatása

