

1795/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

00070

67571

57.392/SZE

K I V O N A T

találmány
Eljárás ~~AIDS~~ kezelésére használható HIV proteáz-bénítók,

előállítására

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 06. 18.

Elsőbbsége: 1992. 06. 19. (07/901,447),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

találmány
A találmány AIDS kezelésére alkalmas (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol az R és X szubsztituens alkil-, aril-, cikloalkilcsoportot és oxigén-, nitrogén- vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot, valamint e csoportok kombinációit jelenti.

Buzabue Nagy és társai

1795/93

57.392/SZE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

67571

A

MSZO₆ - C07D 405/12

-II- 303/36

A61K 31/335

-II- 31/44

-II- 31/47

~~Eljárás AIDS kezelésére használható HIV proteáz-bénítók~~

előállítására

ELLI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: MUNROE John Edwin,
HORNBACK William Joseph,
INDIANAPOLIS, Indiana, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 06. 18.

Elsőbbsége: 1992. 06. 19. (07/901,447),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Egy humán immuneléggtelenség virusnak nevezett retrovirus /HIV/ a szerzett immunhiányos tünetegyüttesként /AIDS/ ismert komplex betegség kiváltó tényezője, amely a retrovirusok lentivirus családjának tagja /Gonda M.A., Wong-Staal F., Gallo R.C., "Sequence Homology and Morphological Similarity of HTLV III and Visna Virus, A Pathogenic Lentivirus", Science 227, 173 /1985/; Sonigo P., Alizon N. és munkatársai, "Nucleotide Sequence of the Visna Lentivirus: Relationship to the AIDS Virus", Cell 42, 369 /1985//. Az AIDS-nek nevezett komplex betegség megnyilvánulása az immunrendszer fokozatos tönkremenése és a központi és periférikus idegrendszer degenerációja. A HIV virust korábban LAV, HTLV-III vagy ARV retrovirusként ismerték és irták le.

A retrovirusok sokszorozódásának /replikációjának/ közös vonása, hogy a prekursor polifehérjéket egy vírus által kódolt proteáz poszttranszlációsan módosítja /hasítja/ és így a vírus felépítéséhez és működéséhez érett vírusfehérjék jönnek létre. Ugy tűnik, hogy e hasítás megszakítása gátolja a normálisan fertőző vírus képződését. Nem hasított szerkezeti fehérjéket humán betegekből izolált nem fertőző HIV törzsek klónjaiban is megfigyeltek. Az eredmények arra engednek következtetni, hogy a HIV proteáz gátlása járható út az AIDS megelőzésére vagy kezelésére és a HIV-fertőzés megelőzésére vagy kezelésére.

A HIV genom kódolja a gag-ként és pol-ként

ismert strukturfehérje prekurzorokat, melyekből hasítás után a proteáz, reverz transzkriptáz és endonukleáz/integráz képződik. A proteáz tovább hasítja a gag és gag-pol polifehérjéket és így létrejönnek a virusmag érett szerkezeti fehérjéi.

Jelentős erőfeszítések történtek a HIV gátlására szerkezeti fehérje-prekurzorok segítségével, melyeknek hasítása útján retrovirális proteáz, reverz transzkriptáz és endonukleáz/integráz képződik. Például egy jelenleg használt kemoterápiás szer, az AZT /azidotimidin/ a virális reverz transzkriptáz bénítója /Mitsuya H., Broder NS., "Inhibition of the In Vitro Infectivity in Cytopathic Effects of HTLV III", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 1911 /1986//.

A HIV proteáz-bénítók kutatása is széles körben folyik. Így például a 361 341; 346 847; 402 646; és 337 714 számú/európai szabadalmi leírások HIV proteáz-inhibitorokként használható vegyületeket ismertetnek.

Sajnos sok ismert HIV proteáz-inhibitor hátránya a toxicitás, a biológiai használhatóság hiánya és a rövid in vivo felezési idő.

A proteáz-bénítók felismert terápiás hatékonysága és az elvégzett kutatások ellenére eddig életképes terápiás szert nem sikerült felfedezni.

Ezért találmányunk elsődleges célja új HIV proteáz-bénítók előállítása, amelyek AIDS kezelésére alkal-

masak és nem szenvednek a fenti hátrányoktól.

Találmányunk olyan /I/ általános képletű vegyületekre és gyógyszerészetileg elfogadható sókra vonatkozik, amelyek gátolják a humán immundeficiens vírus /HIV/ 1 típusát /HIV-1/ és 2 típusát /HIV-2/. E vegyületek alkalmasak a HIV retrovirus okozta fertőzés kezelésére vagy megelőzésére, és a kialakuló szerzett immunhiányos tünetegyüttes /AIDS/ kezelésére vagy megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek, gyógyszerészetileg elfogadható sók és gyógyszerkészítmények önmagukban, vagy más vírusellenes szerekkel, immunmodulátorokkal, antibiotikumokkal vagy vakcinákkal kombinálva alkalmazhatók. A találmány körébe tartoznak az AIDS kezelésére vagy megelőzésére szolgáló eljárások, a HIV-fertőzés kezelésére vagy megelőzésére szolgáló eljárások és a HIV retrovirus replikációjának gátlására szolgáló eljárások.

Találmányunk tárgya eljárás a HIV replikációjának gátlására HIV-vel fertőzött sejtekben, HIV-fertőződésre hajlamos sejtekben vagy megbetegedett főemlősökben, azaz úgy a HIV-fertőzés, mint az AIDS kezelése vagy megelőzése; eszerint egy /I/ általános képletű vegyületet - ahol

R 1-6 szénatomos alkil-, cikloalkilcsoportot, heterociklusos vagy telitetlen heterociklusos csoportot, aril-, cikloalkil-/1-4 szénatomos alkil/-, heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-, telitetlen heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-,

aril-/1-4 szénatomos alkil/-csoportot vagy
 $-A-/CH_2/q-R^0$ általános képletű szerkezetet
 jelent, ahol

A jelentése -O-, -NH- vagy -S- csoport;

q = 0, 1, 2 vagy 3;

R^0 cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklusos
 vagy telítetlen heterociklusos csoportot
 jelent;

X jelentése /1/ általános képletű csoport,
 ahol

R^1 aril-, cikloalkilcsoportot, heterociklusos
 vagy telítetlen heterociklusos csoportot;

R^2 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-
 csoportot;

R^3 aminosav-oldalláncot, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,
 $-CH_2/CH_2/2CH_3$, $-C/CH_3/3$, ciano-/1-4 szén-
 atomos alkil/-, telítetlen heterociklus-
 -/1-4 szénatomos alkil/-, aril-/1-4 szén-
 atomos alkil/-csoportot vagy $-/CH_2/s-A^0-$
 $-/CH_2/r-R^4$ vagy $-CH_2-C/O/-NR^2-/CH_2/r-R^5$
 általános képletű szerkezetet jelent, ahol

s = 1, 2, 3 vagy 4;

r = 0, 1, 2 vagy 3;

A^0 jelentése -O-, -NH- vagy -S- csoport;

R^4 1-6 szénatomos alkil-, cikloalkil-, aril-,
 heterociklusos vagy telítetlen hetero-

ciklusos csoportot;

R^5 cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoportot jelent;

$j = 0, 1, 2, 3$ vagy 4 ;

$k = 0$ vagy 1 ; és

Y jelentése $-O-$, $-N/R^2-$ vagy $-S-$ csoport - vagy e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit alkalmazzuk.

A találmány körébe tartoznak az olyan /I/ általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik is, ahol X és R jelentése a fenti.

A találmány szerint gyógyszerkészítményeket is előállítunk, melyek egy /I/ általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy kötőanyaggal együtt tartalmazzák.

Ezenfelül a találmány szerint hasznos /Ia/ vagy /Ib/ általános képletű köztitermékeket is előállítunk, ahol

R 1-6 szénatomos alkil-, cikloalkilcsoportot, heterociklust, telítetlen heterociklust, aril-, cikloalkil-/1-4 szénatomos alkil/-, heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-, telítetlen heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-, aril-/1-4 szénatomos alkil/-csoportot vagy $-A-/CH_2/q-R^0$ általános képletű csoportot

jelent, ahol

A jelentése -O-, -NH- vagy -S- csoport;

q = 0, 1, 2 vagy 3;

R⁰ cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklust
vagy telitetlen heterociklust; és

J halogenidet, metánszulfonátot, benzol-
szulfonátot, p-toluolszulfonátot, acetátot
vagy trifluor-acetátot jelent.

A fentiek szerint a találmány szerint olyan új
/I/ általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyek
HIV-fertőzés és/vagy AIDS kezelésére és/vagy megelőzésére
használhatók.

A megadott hőmérsékletek Celsius-fokokat jelen-
tenek. Az alkalmazott mérésekben az egységek tömegegységek-
re vonatkoznak, kivéve a folyadékokat, amelyeket térfogat-
egységekben adunk meg.

A leírásban használt "1-6 szénatomos alkilcsoport"
megjelölés 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó alkilláncot
jelent.

A leírásban használt "1-6 szénatomos alkil"-csoport
megjelölés 1-6 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó
alkilláncot jelent. Jellemző 1-6 szénatomos alkilcsoport
például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izo-
butil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, neo-pentil-, hexil-
csoport és hasonló. Az "1-6 szénatomos alkil"-csoport meg-
nevezés definíciószerűen magában foglalja az "1-4 szénatomos

alkil"-csoportot.

A "halogén"-atom klór-, fluor-, bróm- vagy jód-atom lehet.

A "halogén-/1-4 szénatomos alkil/"-csoport egyenes vagy elágazó, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilláncot jelent, melyhez 1-3 halogénatom kötődik. Jellemző halogén-/1-4 szénatomos alkil/-csoport például a klór-metil-, 2-bróm-etil-, 1-klór-izopropil-, 2,3-difluor-propil-, 3-bróm-butyl-, 3-klór-izobutyl-, jód-terc-butyl-, trifluor-metil-csoport és hasonló.

A "ciano-/1-4 szénatomos alkil/"-csoport 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó alkilláncot jelent, melyhez cianocsoport kötődik. Jellemző ciano-/1-4 szénatomos alkil/-csoport például a ciano-metil-, 2-ciano-etil-, 3-ciano-propil-, 2-ciano-izopropil-, 4-ciano-butyl-csoport és mások.

Az "/1-4 szénatomos alkil/tio"-csoport 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó alkilláncot jelent, amely kénatomhoz kapcsolódik. Jellemző 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport például a metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, izopropil-tio- , butyl-tio-csoport és hasonló.

Az "/1-4 szénatomos alkil/-tio-/1-4 szénatomos alkil/"-csoport 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó alkilláncot jelent, amelyhez 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport kötődik. Jellemző /1-4 szénatomos alkil/-tio-/1-4

szénatomos alkil/-csoport például a metil-tioetil-, etil-tiobutil-, propil-tioizopropil-, izopropil-tiometil-, butil-tioetil-csoport és hasonlók.

Az "/1-4 szénatomos alkil/-amino"-csoport 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó alkil-amino-láncot jelent, amely nitrogénatomhoz kapcsolódik. Jellemző /1-4 szénatomos alkil/-amino-csoport a metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino-, szek-butyl-amino-csoport és mások.

A "di-/1-4 szénatomos alkil/-amino"-csoport két 1-4 szénatomos alkil-láncsal rendelkező, egyenes vagy elágazó dialkil-amino-láncot jelent, amely közös nitrogénatomhoz kötődik. Jellemző di-/1-4 szénatomos alkil/-amino-csoport a dimetil-amino-, etil-metil-amino-, metil-izopropil-amino-, terc-butyl-izopropil-amino-, di-/terc-butyl/-amino-csoport és mások.

Az "1-4 szénatomos alkoxi"-csoport 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó alkil-láncot jelent, melyhez oxigénatom kapcsolódik. Jellemző 1-4 szénatomos alkoxi-csoport a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-csoport és hasonlók.

Az "/1-4 szénatomos alkoxi/-karbonil"-csoport 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó alkoxi-láncot jelent, amely karbonilcsoport-hoz kötődik. Jellemző /1-4 szénatomos alkoxi/-karbonil-csoport a metoxi-karbonil-,

etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-,
butoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-csoport és mások.

A "karbamoil-/1-4 szénatomos alkil/"-csoport
1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó alkilláncot
jelent, melyhez karbamoilcsoport kapcsolódik. Jellemző
karbamoil-/1-4 szénatomos alkil/-csoport a karbamoil-metil-,
karbamoil-etil-, karbamoil-propil-, karbamoil-izopropil-,
karbamoil-butil-, karbamoil-terc-butyl-csoport és hasonló.

A "cikloalkil"-csoport 3-8 szénatomot tartalma-
zó telített szénhidrogén gyűrűszerkezetet jelent, amely
szubsztituálatlan, vagy egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3
szubsztituens, mint halogénatom, halogén-/1-4 szénatomos
alkil/-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-,
karboxil-, /1-4 szénatomos alkoxi/-karbonil-, karbamoil-,
/1-4 szénatomos alkil/-karbamoil-, amino-, /1-4 szénatomos
alkil/-amino-, di-/1-4 szénatomos alkil/-amino-csoport vagy
egy $-\text{CH}_2/\text{a}-\text{R}^7$ általános képletű csoport szubsztituálja,
mely utóbbiban $\text{a} = 1, 2, 3$ vagy 4 és R^7 hidroxil-, 1-4 szén-
atomos alkoxi/karbonil-, amino-, karbamoil-, /1-4 szénatomos
alkil/-amino- vagy di-/1-4 szénatomos alkil/-amino-csoportot
jelent. Jellemző cikloalkilcsoport például a ciklopropil-,
ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- és
ciklooktilcsoport.

A "cikloalkil-/1-4 szénatomos alkil/"-csoport
1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó alkilláncot

jelent, melyhez cikloalkilcsoport kapcsolódik. Jellemző cikloalkil-/1-4 szénatomos alkil/-csoport például a ciklopropil-metil-, 2-ciklobutil-etil-, 3-ciklopentil-propil-, 2-ciklohexil-izopropil-, 4-cikloheptil-butyl-csoport és hasonlóok.

A "heterociklus" megjelölés szubsztituálatlan, vagy szubsztituált stabil 5-7-tagu monociklusos és stabil 7-10-tagu biciklusos heterociklusos gyűrűre vonatkozik, amely telített és szénatomokból, valamint 1-3 heteroatomból, mint nitrogén-, oxigén- vagy kénatomból áll, és a nitrogén- vagy kén-heteroatomok bármelyike adott esetben oxidált állapotban van, és bármelyik nitrogén-heteroatom adott esetben kvaternizált lehet, biciklusos csoportot foglalhat magában, ahol a fent meghatározott heterociklusos gyűrűk benzolgyűrűvel épültek össze. A heterociklusos gyűrű bármely heteroatomhoz vagy szénatomhoz kapcsolódhat, amely stabil szerkezetet képez. A heterociklus szubsztituálatlan, vagy egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3 szubsztituens, mint halogénatom, halogén-/1-4 szénatomos alkil/-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, karboxil-, /1-4 szénatomos alkoxi/-karbonil-, karbamoil-, /1-4 szénatomos alkil/-karbamoil-, amino-, /1-4 szénatomos alkil/-amino-, di-/1-4 szénatomos alkil/-amino-csoport vagy egy $-\text{CH}_2/\text{a}-\text{R}^7$ általános képletű csoport helyettesíti, ahol $\text{a} = 1, 2, 3$ vagy 4 ; és R^7 jelentése hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi/-karbonil-, amino-, karbamoil-, /1-4 szénatomos

alkil/-amino- vagy di-/1-4 szénatomos alkil/-amino-csoport.

A "telitetlen heterociklus" meghatározás szubsztituálatlan vagy szubsztituált stabil 5-7-tagu monociklusos és stabil 7-10-tagu biciklusos heterociklusos gyűrűt jelent, amelyben egy vagy több kettőskötés található és amely szénatomokat és 1-3 heteroatomot, mint nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és ahol a nitrogén- és kén-heteroatomok adott esetben oxidáltak lehetnek, és a nitrogén-heteroatom adott esetben kvaternizált lehet és biciklusos csoportot tartalmaz, ahol a fent meghatározott heterociklusos gyűrűk benzolgyűrűvel anellálódnak. A telitetlen heterociklusos gyűrű bármely heteroatomhoz vagy szénatomhoz kötődhet, amely^{stabil} szerkezetet képez. A telitetlen heterociklus szubsztituálatlan, vagy egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3 szubsztituens, mint halogénatom, halogén-/1-4 szénatomos alkil/-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, karboxil-, /1-4 szénatomos alkoxi/-karbonil-, karbamoil-, /1-4 szénatomos alkil/-karbamoil-, amino-, /1-4 szénatomos alkil/-amino-, di-/1-4 szénatomos alkil/-amino-csoport vagy egy $-\text{CH}_2/\text{a}-\text{R}^7$ általános képletű csoport szubsztituálja, ahol $\text{a} = 1, 2, 3$ vagy 4 ; és R^7 jelentése hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, karboxil-, /1-4 szénatomos alkoxi/-karbonil-, amino-, karbamoil-, /1-4 szénatomos alkil/-amino- vagy di-/1-4 szénatomos alkil/-amino-csoport.

Az ilyen heterociklusokra és telitetlen hetero-

ciklusokra példaként megemlíthető a piperidinil-, piperazinil-, 2-oxo-piperazinil-, 2-oxo-piperidinil-, 2-oxo-pirrolidinil-, 2-oxo-azepinil-, azepinil-, pirrolil-, pirrolidinil-, pirazolil-, pirazolidinil-, imidazolil-, imidazolinil-, imidazolidinil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, oxazolil-, oxazolidinil-, izoxazolil-, izoxazolidinil-, morfolinil-, tiazolil-, tiazolidinil-, izotiazolil-, kvinuklidinil-, izotiazolidinil-, indolil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, tiadiazolil-, benzopiranyl-, benzotiazolil-, benzoazolil-, furil-, tetrahidrofuril-, tetrahidropiranyl-, tienil-, benzotienil-, tiamorfolinil-, tiamorfolinil-szulfoxid, tiamorfolinil-szulfon, oxadiazolil-, triazolil-, tetrahidrokinolinil- és tetrahidroizokinolinil-csoport.

A "heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/"-csoport 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó alkilláncot jelent, melyhez heterociklusos csoport kötődik. A "telítetlen heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/"-csoport 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó alkilláncot jelent, melyhez telítetlen heterociklusos csoport kötődik. Jellemző heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-csoport és telítetlen heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-csoport például a pirrolil-metil-, kinolinil-metil-, 1-indolil-etil-, 2-furil-etil-, 3-tien-2-il-propil-, 1-imidazolil-izopropil-, 4-tiazolil-butyl-csoport és hasonlóak.

Az "aril"-csoport fenil- vagy naftilgyűrűt jelent.

A fenil- vagy naftilgyűrűt adott esetben egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3 szubsztituens, mint halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, karboxil-, /1-4 szénatomos alkoxi/-karbonil-, karbamoil-, karbamoil-/1-4 szénatomos alkil/-, amino-, /1-4 szénatomos alkil/-amino- csoport vagy egy $-\text{CH}_2/\text{a}-\text{R}^7$ általános képletű csoport helyettesíti, ahol $\text{a} = 1, 2, 3$ vagy 4 ; és R^7 jelentése hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, karboxil-, /1-4 szénatomos alkoxi/-karbonil-, amino-, karbamoil-, /1-4 szénatomos alkil/-amino- vagy di-/1-4 szénatomos alkil/-amino-csoport.

Az "aril-/1-4 szénatomos alkil/"-csoport 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó alkilláncot jelent, melyhez arilcsoport kötődik. Jellemző aril-/1-4 szénatomos alkil/-csoport a fenil-metil-, 2-fenil-etil-, 3-naftil-propil-, 1-naftil-izopropil-, 4-fenil-butyl-csoport és hasonlók.

Az "aminosav-oldalláncok" meghatározás egy aminosav alfa-szénatomjához kötődő meghatározott atomot vagy csoportot jelent, melyhez egy karboxilcsoport és egy aminocsoport is kapcsolódik. Ezeket az oldalláncokat a következő aminosavakon találhatók közül választjuk ki:

Alanin	Ala
Arginin	Arg
Aszparagin	Asn
Aszparaginsav	Asp

Cisztein	Cys
Glutamin	Gln
Glutaminsav	Glu
Glicin	Gly
Hisztidin	His
Izoleucin	Ile
Leucin	Leu
Lizin	Lys
Metionin	Met
Fenil-alanin	Phe
Prolin	Pro
Szerin	Ser
Treonin	Thr
Triptofán	Trp
Tirozin	Tyr
Valin	Val

A leírásban használt "amino-védőcsoport" megjelölés az aminocsoport olyan szubsztituenseire vonatkozik, amelyek szokásosan használatosak az amino-funkcionalitás blokkolására vagy megvédésére, míg a vegyület más funkciós csoportjain reakciók hajthatók végre. Ilyen amino-védőcsoportok közé tartozik a formilcsoport, a tritilcsoport, a ftálimidocsoport, a triklór-acetil-csoport, a klór-acetil-, bróm-acetil- és jó-d-acetil-csoport, uretán-típusú blokkoló csoportok, mint

benzil-oxi-karbonil-, 4-fenil-benzil-oxi-karbonil-, 2-metil-
 -benzil-oxi-karbonil-, 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, 4-
 -fluor-benzil-oxi-karbonil-, 4-klór-benzil-oxi-karbonil-,
 3-klór-benzil-oxi-karbonil-, 2-klór-benzil-oxi-karbonil-,
 2,4-diklór-benzil-oxi-karbonil-, 4-bróm-benzil-oxi-karbonil-,
 3-bróm-benzil-oxi-karbonil-, 4-nitro-benzil-oxi-karbonil-,
 4-ciano-benzil-oxi-karbonil-, 2-/4-xenil/-izopropoxi-karbonil-,
 1,1-difenil-et-1-il-oxi-karbonil-, 1,1-difenil-prop-1-il-oxi-
 -karbonil-, 2-fenil-prop-2-il-oxi-karbonil-, 2-/p-toluil/-
 -prop-2-il-oxi-karbonil-, ciklopentanil-oxi-karbonil-, 1-
 -metil-ciklopentanil-oxi-karbonil-, ciklohexanil-oxi-karbonil-,
 1-metil-ciklohexanil-oxi-karbonil-, 2-metil-ciklohexanil-oxi-
 -karbonil-, 2-/4-toluil-szulfonil/-etoxi-karbonil-, 2-
 -/metil-szulfonil/-etoxi-karbonil-, 2-/trifenil-foszfino/-
 -etoxi-karbonil-, fluorenil-metoxi-karbonil /"Fmoc"/, 2-
 -/trimetil-szilil/-etoxi-karbonil-, allil-oxi-karbonil-, 1-
 -/trimetil-szilil-metil/-prop-1-enil-oxi-karbonil-, 5-benzizo-
 xalil-metoxi-karbonil-, 4-acetoxi-benzil-oxi-karbonil-, 2,2,2-
 -triklór-etoxi-karbonil-, 2-etinil-2-propoxi-karbonil-, ciklo-
 propil-metoxi-karbonil-, 4-/decil-oxi/-benzil-oxi-karbonil-,
 izobronil-oxi-karbonil-, 1-piperidil-oxi-karbonil-csoport és
 hasonló; a benzoil-metil-szulfonil-csoport, a 2-nitro-fenil-
 -szulfenil-csoport, a difenil-foszfin-oxid-csoport és hasonló
 amino-védőcsoportok. A használt amino-védőcsoport fajtája nem
 kritikus, amíg a derivatizált aminocsoport stabil az inter-

medier molekula egyéb helyein végrehajtandó reakció/k/ körülményei között és a megfelelő ponton szelektíven eltávolítható, a molekula adott esetben más amino-védőcsoport(ok/at) tartalmazó maradékának szétszakítása nélkül. Előnyös amino-védőcsoport a terc-butoxi-karbonil- és benzil-oxi-karbonilcsoport. E védőcsoportokra további példák találhatók a következő kézikönyvekben: Barton J.W., "Protective Groups in Organic Chemistry", McOmie J.G.W., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, 2. fejezet, és Greene T.W., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, 7. fejezet.

A leírásban használt "karboxil-védőcsoport" megnevezés a karboxilcsoport olyan szubsztituenseire vonatkozik, amelyek szokásosan használatosak a karboxil-funkcionalitás blokkolására vagy megvédésére, miközben a vegyület más funkciós csoportjain reakciók hajthatók végre. Ilyen karboxil-védőcsoport például a metil-, p-nitro-benzil-, p-metil-benzil-, p-metoxi-benzil-, 3,4-dimetoxi-benzil-, 2,4-dimetoxi-benzil-, 2,4,6-trimetoxi-benzil-, 2,4,6-trimetil-benzil-, pentametil-benzil-, 3,4-metilén-dioxi-benzil-, benzhidril-, 4,4'-dimetoxi-benzhidril-, 2,2',4,4'-tetrametoxi-benzhidril-, terc-butil-, terc-amil-, tritil-, 4-metoxi-tritil-, 4,4'-dimetoxi-tritil-, 4,4',4"-trimetoxi-tritil-, 2-fenil-prop-2-yl-, trimetil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-, fenacil-, 2,2,2-triklór-etil-, béta-[di/butil/-metil-szilil]-etil-, p-toluol-

-szulfonil-etil-, 4-nitro-benzil-szulfonil-etil-, allil-, cinnamil-, 1-/trimetil-szilil-metil/-prop-1-en-3-il-csoport és hasonlóak. Előnyben részesített karboxil-védőcsoport a benzhidrilcsoport. E csoportokra további példák találhatók a következő kézikönyvekben: Haslam E., "Protective Groups in Organic Chemistry", McOmie J.G.W., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, 5. fejezet, és Greene T.W., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, 5. fejezet.

A találmány szerinti vegyületekben legalább négy aszimmetriacentrum van, amit az /I'/ általános képletben - ahol X jelentése /l'/ általános képletű csoport - csillaggal jelölünk meg.

E királis centrumok eredményeként a találmány szerinti vegyületek racémátok, racém keverékek és egyedi enantiomerek formájában fordulnak elő. Minden aszimmetrikus forma, egyedi izomer és ezek kombinációi a találmány körébe tartoznak.

Mint említettük, a találmány magában foglalja az /I/ általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit is. Bár a találmány szerinti vegyületek általában semlegesek, elegendően savas, elegendően bázikus vagy mindkét típusu funkciós csoportokkal rendelkezhetnek, és ennek megfelelően számos szervetlen bázissal és szervetlen és szerves savval reagálva gyógyszerészetileg elfogadható sókat

képeznek.

A használt "gyógyszerészetileg elfogadható só" megjelölés az /I/ általános képletű vegyületek olyan sóira vonatkozik, amelyek alapvetően nem mérgezik az élő szervezetet. Jellemző gyógyszerészetileg elfogadható sók azok a vegyületek, amelyeket a találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható ásványi vagy szerves savval vagy szervetlen bázissal történő reagáltatása útján állítunk elő. Az ilyen sók savaddíciós és bázis-addíciós sókként ismertek.

Savaddíciós sók előállítására szokásosan használt szervetlen savak közé tartozik a hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kénsav, foszforsav és hasonlóak, a szerves savak közé pedig a p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav, oxálsav, p-bróm-fenil-szulfonsav, szénsav, borostyánkőssav, citromsav, benzoésav, ecetsav és hasonlóak. Az ilyen gyógyszerészetileg elfogadható közé tartozik például a szulfát, piro-szulfát, biszulfát, szulfit, biszulfit, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, klorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóát, kaprilát, akrilát, formiát, izobutirát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, klór-benzoát, metil-benzoát, dinitro-benzoát, hidroxibenzoát, metoxibenzoát, ftalát, szulfonát, xilolszulfonát, fenil-acetát, fenil-propionát, fenil-butirát, citrát, laktát,

gamma-hidroxi-butirát, glikolát, tartarát, metánszulfonát, propánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, mandelát és hasonlóak. Előnyös gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók az ásványi savakkal, mint hidrogén-kloriddal és hidrogén-bromiddal, és a szerves savakkal, mint maleinsavval és metánszulfonsavval előállított sók.

Bázis-addíciós sók közé tartoznak a szervetlen bázisokból, mint ammónium-, vagy alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxidokból, karbonátokból, bikarbonátokból és hasonlókból származók. Így a találmány szerinti sók előállítására használható bázisok közé tartozik a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, ammónium-hidroxid, kálium-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát, kalcium-hidroxid, kalcium-karbonát és hasonlóak. Különösen előnyben részesítjük a kálium- és nátriumsókat.

Érthető módon a találmány szerinti sók részét képező sajátos ellenion természete nem kritikus, amennyiben a só egészében gyógyszerészetileg elfogadható és az ellenion a só egészének nem kölcsönöz nem kívánatos minőséget.

Előnyben részesítjük azokat az /I/ általános képletű találmány szerinti vegyületeket, ahol

X jelentése /I"/ általános képletű csoport,

R aril-, aril-/1-4 szénatomos alkil/-csoportot

vagy $-A-CH_2/q-R^O$ általános képletű szerkezetet jelent, ahol

A jelentése -S- csoport;

q = zérus,

R^0 arilcsoportot jelent;

R^1 jelentése arilcsoport vagy telítetlen heterociklus;

j = 0, 1 vagy 2;

Y jelentése -O- vagy -N/ R^2 /- csoport;

k = 1;

R^2 hidrogénatomot vagy metilcsoportot;

R^3 aminosav-oldalláncot, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2/\text{CH}_2/2\text{CH}_3$, $-\text{C}/\text{CH}_3/3$ csoportot vagy $-\text{CH}_2-\text{C}/\text{O}/-\text{NR}^2/-\text{CH}_2/_r-\text{R}^5$ általános képletű csoportot jelent, ahol

r = 0, 1, 2 vagy 3; és

R^5 cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklust vagy telítetlen heterociklust jelent;

vagy e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit.

E vegyületek közül előnyösebbek azok a vegyületek, ahol

R fenil-, fenil-tio-, naftil-, naftil-tio-, fenil-etil- vagy naftil-etil-csoportot;

R^1 fenil-, naftil- vagy kinolinilcsoportot jelent;

j = 1;

R^2 hidrogénatomot ;

R^3 aminosav-oldalláncot, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ csoportot vagy

$-\text{CH}_2-\text{C}/\text{O}/-\text{NR}^2-/\text{CH}_2/\text{r}-\text{R}^5$ általános képletű csoportot jelent, ahol
 $r = 0, 1, 2$ vagy 3 ; és
 R^5 arilcsoportot vagy telítetlen heterociklust jelent;

vagy e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Legelőnyösebbek azok az /I/ általános képletű vegyületek, ahol

R fenil- vagy fenil-etil-csoportot;
 R^1 fenil- vagy kinolinilcsoportot; és
 R^3 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy $-\text{CH}/\text{CH}_3/2$ csoportot jelent;

vagy e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Az /I/ általános képletű vegyületek az irodalomból jól ismert kémiai szintézisek segítségével állíthatók elő. Egy az /I/ általános képletű vegyületek előállítására használható eljárás során például egy megfelelően helyettesített /Ia/ általános képletű oxiránt bázis jelenlétében, vagy egy /Ib/ általános képletű oxiránt megfelelően szubsztituált karbonsavval reagáltatunk aprotikus oldószerben, kapcsoló reagens jelenlétében. Előnyös oxirán reagens az /Ib/ általános képletű vegyület. A reakciót az 1. reakcióvázlat szemlélteti, ahol R , X és J jelentése a fenti.

E reakció katalizátor jelenlétében vagy anélkül hajtható végre, de előnyösen katalizátort használunk. Előnyös katalizátor a hidroxibenzotriazol-hidrát $/\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}/$. A kap-

csoló reagensekre jellemző példaként megemlíthetők a karbo-
diimidek, mint N,N'-dietil-karbodiimid és diciklohexil-
-karbodiimid /DCC/; az imidazolok, mint karbonil-diimidazol;
valamint más reagensek, mint 1-hidroxibenzotriazol-mezilát,
N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidro-kinolin /EEDQ/, benzo-
triazol-1-il-oxi-trisz/dimetil-amino/-foszfonium-hexafluoro-
-foszfát /BOP/, o-benzotriaza-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-
-uránium-hexafluoro-foszfát /HBTU/ és benzotriazol-1-il-oxi-
-tripirrolidínofoszfonium-hexafluoro-foszfát /PyBOP/.

A karbonsav reagenst az oxiránhoz viszonyítva
körülbelül ekvimolekuláris és háromszoros molekuláris arány kö-
zött, előnyös^{en} mintegy kétszeres molekuláris feleslegben hasz-
náljuk. A kapcsoló reagenst általában ekvimolekuláris arány-
ban vagy csekély feleslegben alkalmazzuk a karbonsav reagens-
hez viszonyítva. Az eljárásban használható jellemző oldósze-
rek közé tartozik a dimetil-formamid vagy tetrahidrofurán.
Az oldószer kiválasztása nem kritikus, amennyiben a használt
oldószer közömbös a végbemenő reakció iránt és a reagenseket
megfelelő mértékben oldja ahhoz, hogy a kívánt reakció végbe-
menjen. A reakció általában teljesen lezajlik mintegy 1-72
óra alatt, ha körülbelül -15°C és a reakciókeverék vissza-
folyási hőmérséklete között hajtjuk végre. Általában mintegy
0°C-30°C hőmérséklet-tartományt és mintegy 24-48 óra reakció-
időt alkalmazunk. A reakcióban /I/ általános képletű vegyü-
letek keletkeznek.

Ha a reakció végbement, a termék jól ismert eljárásokkal izolálható, így például szüréssel, vagy az oldószer extrakció, lepárlás vagy dekantálás útján távolítható el. Kivánt esetben a termék tovább tisztítható szokványos eljárások útján, így kristályosítással vagy szilárd hordozón, mint szilikagélen vagy alumínium-oxidon történő kromatografálással.

Mint fentebb említettük, az /Ia/ általános képletű vegyületek - ahol R és J jelentése megadott - alkalmasak az /I/ általános képletű vegyületek előállítására. Az /Ia/ általános képletű vegyületek a 2. reakcióvázlat szerint állíthatók elő, ahol R és J jelentése megadott.

A 2. reakcióvázlatot az A-G. reakciók elvégzése útján valósítjuk meg, a megadott sorrendet alkalmazva. Ha a reakció teljesen lezajlott, a közbenső vegyületet jól ismert módszerek segítségével izolálhatjuk, így például a vegyület kristályosítható, majd szüréssel összegyűjthető, vagy a reakcióban használt oldószer extrakcióval, lepárlással vagy dekantálással eltávolítható. A közbenső vegyület kivánt esetben tovább tisztítható szokásos eljárásokkal, mint kristályosítással, vagy szilárd hordozón, mint szilikagélen vagy alumínium-oxidon történő kromatografálással, a reakcióvázlat következő műveletének elvégzése előtt. A 2. reakcióvázlatot az alábbi 1-5. preparálások ismertetik.

Az A. reakciót a reagensekkel szemben közömbös

oldószerben hajtjuk végre, 2,2-dimetil-4,5-dioxirán-1,3-dioxolánt neukleofil reagenssel /R-Z/ - ahol Z jelentése magnézium-halogenid, litium vagy ammónium, előnyösen magnézium-bromid - reagáltatva. Jobb eredmények kaphatók rézsókatalizis, például réz/I/-jodid vagy réz/I/-bromid alkalmazásakor. Az oxirán reagensre vonatkoztatva a nukleofil reagenst általában mintegy ekvimolekuláris arány és kétszeres molekuláris felesleg közötti mennyiségben, előnyösen körülbelül félszeres molekuláris feleslegben alkalmazzuk. E reakcióban használható jellemző oldószerek közé szerves oldószerek, mint dietil-éter vagy tetrahidrofurán tartoznak. Az oldószer kiválasztása nem kritikus, amennyiben a használt oldószer közömbös a lefolyó reakcióval szemben és a reagenst megfelelően oldja ahhoz, hogy a kívánt reakció végbe menjen. A reakció általában 1-24 óra alatt teljesen lezajlik, ha körülbelül -40° és 10°C között hajtjuk végre. Előnyösen mintegy -5° és 5°C közötti hőmérséklet-tartományt és körülbelül 2-6 óra reakcióidőt alkalmazunk.

A B. reakciót úgy hajtjuk végre, hogy az A. reakcióban kapott és izolált vegyületet közömbös oldószerben metánszulfonil-kloriddal reagáltatjuk. A metánszulfonil-kloridot általában körülbelül ekvimolekuláris arány és háromszoros molekuláris felesleg közötti mennyiségben, előnyösen mintegy kétszeres molekuláris feleslegben alkalmazzuk. Adott esetben

a reakció elősegítése céljából bázist, például 2,6-lutidint vagy egy trialkil-amint, mint trietil-amint, diizopropil-etil-amint, vagy hasonlót használunk. A reakcióhoz előnyös bázisok a trialkil-aminok, különösen a trietil-amin. E reakcióban oldószerként számos szerves, előnyösen aprotikus oldószer, mint metilén-klorid vagy kloroform alkalmazható. Az oldószer kiválasztása nem kritikus, amennyiben a használt oldószer nem befolyásolja a reakció menetét és a reagenseket megfelelően oldja ahhoz, hogy a kívánt reakció végbemenjen. A reakció általában teljesen lezajlik mintegy 15 perc - 24 óra alatt, ha körülbelül 0°C és a reakcióelegy visszafolyási hőmérséklete között hajtjuk végre. A reakciót előnyösen mintegy $15-30^{\circ}\text{C}$ hőmérséklettartományban hajtjuk végre körülbelül 15 perc - 4 óra reakcióidő alatt.

A C. reakciót úgy hajtjuk végre, hogy a B. reakcióban kapott, izolált vegyületet azidionnal reagáltatjuk a reagensekkel szemben közömbös oldószerben. E reakció számára az azidiont szervetlen sókból, mint alkálifém-azidokból, például litium-azidból, vagy szerves sókból, mint tetrametil-guanidinium-azidból nyerjük. Az azidiont általában mintegy ekvimolekuláris arány és háromszoros molekuláris felesleg közötti mennyiségben, előnyösen körülbelül kétszeres molekuláris feleslegben használjuk. Jobb termelés érhető el bázis, mint 2,6-lutidin hozzáadása útján. Az eljárásban használható jellemző oldószerek közé szerves oldószerek,

mint hexametil-foszfor-triamid /HMPA/, dimetil-formamid vagy N,N'-dimetil-propilén-karbamid /DMPU/ tartoznak. Az oldószer kiválasztása nem kritikus, ha az közömbös^a végbemenő reakció iránt és a reagenseket megfelelően oldja ahhoz, hogy a kívánt reakció végbemenjen. A reakció általában teljesen lezajlik 1-24 óra alatt, ha körülbelül 0°C és a reakciókeverék visszafolytatási hőmérséklete között hajtjuk végre. Előnyös hőmérséklet-tartomány a mintegy 25°-100°C és a körülbelül 4-12 óra reakcióidő.

A D. reakciót úgy hajtjuk végre, hogy a C. reakcióban kapott és izolált vegyületet erős savval reagáltatjuk alkohol oldószerben, mint metanolban vagy etanolban. E reakcióban használható jellemző savak közé tartoznak a hidrogén-halogenidek, mint hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, kénsav és mások. Előnyben részesítjük a hidrogén-halogenideket, különösen a hidrogén-kloridot. A savat általában nagy feleslegben alkalmazzuk, például mintegy tízszeres - huszszoros molekuláris feleslegben. A reakció általában 1-24 óra alatt teljesen végbemegy, ha mintegy 0°C - 40°C hőmérsékleten hajtjuk végre. Előnyös hőmérséklet-tartomány a mintegy 20-30°C és a 2-4 óra reakcióidő.

Az E. reakciót lényegében a B. reakcióhoz hasonlóan hajtjuk végre metánszulfonil-kloridot és a D. reakcióban kapott és izolált anyagot használva. Azonban a D. reakció termékét általában mintegy ekvimolekuláris arány és mintegy

egyszeres molekuláris feleslegben használjuk a metánszulfonil-klorid reagens mennyiségéhez viszonyítva.

Az F. reakcióban az oxirángyűrű kialakítását bázissal katalizált ciklizációval hajtjuk végre, előnyösen az E. reakcióban izolált vegyületet alkalmas oldószerben alkoxidionnal reagáltatva. Az alkoxidiont ammónium- vagy alkálifém-alkoxidokból és hasonlókból nyerjük. E reakcióhoz előnyös alkoxidion a nátrium-metoxid és kálium-metoxid. Az eljárásban használható jellemző oldószerek közé szerves oldószerek, mint metanol vagy tetrahidrofuran tartoznak. A reakció általában teljesen végbemegy 1-12 óra alatt, ha körülbelül 0° - 40°C hőmérséklet-tartományt alkalmazunk. A reakciót előnyösen mintegy 20° - 30°C között, körülbelül 1-2 óra alatt hajtjuk végre.

A G. reakcióban az azido-szubsztituens megfelelő aminná történő redukálását katalitikus hidrogénezéssel hajtjuk végre, előnyösen az F. reakcióból származó, izolált vegyületet hidrogéngázzal reagáltatva ecetsav és szénre leválasztott palládium katalizátor jelenlétében. A reakcióban használható jellemző oldószerek közé tartoznak szerves oldószerek, például etil-acetát. Az oldószer kiválasztása nem kritikus, ha nem befolyásolja a reakció menetét és az azido-reagenst megfelelően oldja ahhoz, hogy a várt reakció végbemenjen. A reakció általában teljesen végbemegy mintegy 1-24 óra alatt, ha körülbelül 0° - 40°C hőmérséklet-tartományban

hajtjuk végre. A reakciót előnyösen 20° - 30°C hőmérsékleten mintegy 2-5 óra alatt végezzük el.

Az azido-szubsztituenst a megfelelő aminná úgy is átalakíthatjuk, hogy az F. reakcióból származó, izolált vegyületet trialkil- vagy triaril-foszfinnal reagáltatjuk vizes ecetsav jelenlétében. Előnyös foszfin-reagens a tri-butil-foszfin. A reakcióban használható jellemző szerves oldószerek közé keverékek, mint etil-acetát/10% vizet tartalmazó acetonitril tartoznak. A reakció általában 1-12 óra alatt teljesen végbemegy, ha körülbelül 0° - 40°C hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakcióhoz előnyösen mintegy 20° - 30°C hőmérséklet-tartományt és körülbelül 0,5-2 óra reakcióidőt alkalmazunk.

Az X-COOH általános képletű vegyületek, ahol X jelentése a fenti, a 3. reakcióvázlat szerint állíthatók elő, melyben J, R^3 , R^1 , j, k és Y jelentése a fenti.

A 3. reakcióvázlatban az A-D. reakciókat a megadott sorrendben hajtjuk végre. A reakció lezajlása után a közbelső vegyület jól ismert eljárásokkal izolálható, például a vegyület kristályosítható, majd szűréssel összegyűjthető, vagy a használt oldószer extrakcióval, lepárlással vagy dekantálással eltávolítható. A közbelső vegyület kívánt esetben tovább tisztítható szokásos technikákkal, mint kristályosítással, vagy szilárd hordozón, mint szilikagélen vagy alumínium-oxidon történő kromatografálással, a reakcióvázlat

következő műveletének az elvégzése előtt. A 3. reakcióvázlatot példázza az alábbi 6. és 7. preparálás.

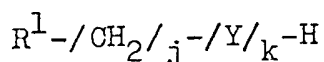
Az A. reakcióban egy megfelelően szubsztituált 2-amino-karbonsav vegyület karboxilcsoportját szokásos karboxil-védőcsoporttal megvédjük, például difenil-diazo-metánt a 2-amino-karbonsav vegyülettel reagáltatva. A 2-amino-karbonsavat jellemzően sóformában, például p-toluolszulfonsav-só alakjában használjuk, úgyhogy az ammóniarészhez kötődő anion nem befolyásolja a reakció lefolyását. A difenil-diazo-metánt általában ekvimolekuláris arány és háromszoros molekuláris felesleg közötti mennyiségben, előnyösen mintegy kétszeres molekuláris feleslegben használjuk. A reakcióban használható jellemző oldószerek közé szerves oldószerek tartoznak, például acetonitril. Az oldószer kiválasztása nem kritikus, ha a használt oldószer közömbös a végbemenő reakcióval szemben és a reagenseket megfelelően oldja ahhoz, hogy a várt reakció végbemenjen. A reakció általában mintegy 15 perc - 3 óra alatt teljesen lezajlik, ha mintegy 10^o-40^oC-on hajtjuk végre. A reakcióhoz előnyösen körülbelül 20^o-30^oC hőmérséklet-tartományt és mintegy 15 perc - 4 óra reakcióidőt alkalmazunk.

A B. reakcióban^{az} ammónia-részt a megfelelő aminná alakítjuk át, az A. reakcióban kapott és izolált vegyületet vízben bázissal, például hidrogén-karbonáttal reagáltatva. Az eljáráshoz a hidrogén-karbonát-iont szervetlen sókból,

mint alkálifém-hidrogén-karbonátokból, például litium-hidrogén-karbonátból vagy nátrium-hidrogén-karbonátból nyerjük. A terméket a reakciókeverékből jellemzően szerves oldószerrel, mint metilén-kloriddal vonjuk ki. A reakció mintegy 15 perc - 3 óra alatt általában teljesen lezajlik, ha körülbelül 20°C - 40°C hőmérséklet-tartományban hajtjuk végre. Előnyösen mintegy 15°C - 30°C hőmérsékletet és mintegy 15 perc - 2 óra reakcióidőt alkalmazunk.

A C. reakcióban a B. reakció izolált termékét közömbös oldószerben trifoszgénnel reagáltatjuk. A B. reakció termékét általában mintegy ekvimolekuláris arány és 2 molekuláris felesleg közötti mennyiségben, előnyösen mintegy 1 molekuláris feleslegben használjuk. A reakció elősegítése céljából bázist, például trialkil-amint, mint trietil-amint vagy diizopropil-etil-amint vagy hasonlót alkalmazunk. E reakcióban használható jellemző oldószerek közé szerves oldószerek tartoznak, például toluol. Az oldószer kiválasztása nem kritikus, amennyiben a használt oldószer nem befolyásolja a reakció lefolyását és a reagenseket megfelelő mértékben oldja ahhoz, hogy a kívánt reakció végbemenjen. A reakció mintegy 6-24 óra alatt általában teljesen végbemegy, ha mintegy 25°C és a reakciókeverék visszafolytatási hőmérséklete között hajtjuk végre. Előnyösen körülbelül 80°C és a reakcióelegy visszafolytatási hőmérséklete közötti tartományt alkalmazunk mintegy 8-12 órán át.

A D. reakcióban a C. reakcióból származó izolált vegyületet a reagensekkel szemben közömbös oldószerben egy



általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, melyben R^1 , j , k és Y jelentése a fenti, azzal a kikötéssel, hogy ha Y $-N/R^2-$ általános képletű csoportot jelent, R^2 -nek hidrogénatomot kell jelentenie. Jobb eredmények érhetők el rézsókkal, például réz/I/-jodiddal vagy réz/I/-kloriddal történő katalizis útján. A C. reakcióban képződött, izolált vegyületet általában mintegy ekvimolekuláris arány és 1 molekuláris felesleg közötti mennyiségben használjuk. E reakcióban használható jellemző oldószerek szerves oldószerek, mint például dimetil-formamid. Az oldószer kiválasztása nem kritikus, amennyiben az nem befolyásolja a végbemenő reakciót és a reagenseket megfelelő mértékben oldja ahhoz, hogy a kívánt reakció végbemenjen. A reakció mintegy 15 perc - 3 óra alatt lényegében teljesen lezajlik, ha körülbelül 10° - 40° C hőmérsékleten hajtjuk végre. Előnyösen mintegy 15° - 30° C hőmérséklet-tartományt és körülbelül 15 perc - 2 óra reakcióidőt alkalmazunk.

A D. reakcióban kapott és izolált vegyület karboxilcsoportját az észter hidrolizise útján eltávolítjuk és így a megfelelő karbonsavhoz jutunk. A reakció végrehajtása céljából a D. reakció izolált termékét közömbös oldószerben

erős sávvval reagáltatjuk. E reakcióban használható jellemző oldószer a közömbös oldószer, például dioxán. Az oldószer kiválasztása nem kritikus, amennyiben az közömbös a végbemenő reakcióval szemben és a reagenseket megfelelően oldja ahhoz, hogy a várt reakció végbemenjen. A reakció mintegy 15 perc - 4 óra alatt általában teljesen lezajlik, ha körülbelül 25°C és a reakciókeverék visszafolyási hőmérséklete között hajtjuk végre. Előnyösen mintegy 60°C - 100°C hőmérséklet-tartományt és körülbelül 15 perc - 1 óra reakcióidőt alkalmazunk.

A karboxilcsoport védelmét katalitikus hidrogénezéssel is megszüntethetjük, előnyösen az A. reakcióban kapott és izolált terméket ammónium-formiáttal és szénre leválasztott palládium katalizátorral reagáltatva alkoholos oldószerben, mint metanolban vagy etanolban. A reakció mintegy 1-4 óra alatt általában teljesen lezajlik, ha körülbelül 0°C és a reakciókeverék visszafolyatási hőmérséklete között hajtjuk végre. A reakciót előnyösen visszafolyatási hőmérsékleten mintegy 2-5 óra alatt hajtjuk végre.

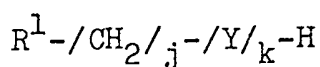
Az X-COOH általános képletű vegyületek, ahol X jelentése a fenti és R^2 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, a 4. reakcióvázlat szerint is előállíthatók.

A 4. reakcióvázlat az A. és B. reakció egymást követő végrehajtásából áll. Ha egy reakció lezajlott, a termék az irodalomból jól ismert eljárásokkal izolálható,

igy a termék például kristályosítható, majd szűréssel összegyűjthető, vagy a reakcióhoz használt oldószer extrakció, lepárlás vagy dekantálás útján távolítható el. A termék kívánt esetben ismert eljárásokkal, mint kristályosítással, vagy szilárd hordozón, mint szilikagélen vagy alumínium-oxidon történő kromatografálással tovább tisztítható, a reakcióvázlat következő műveletének az elvégzése előtt. A 4. reakcióvázlatot az alábbi 8. és 9. preparálás példázza.

Az A. reakcióban a 3. reakcióvázlatban feltüntetett B. reakció izolált termékét közömbös oldószerben 1,1'-karbonil-diimidazollal reagáltatjuk. Az 1,1-karbonil-diimidazolt általában mintegy ekvimolekuláris arány és körülbelül 2 molekuláris felesleg közötti mennyiségben használjuk, előnyösen mintegy ekvimolekuláris arányban. E reakcióban használható jellemző oldószerek közé standard szerves oldószerek tartoznak, például acetonitril. Az oldószer kiválasztása nem kritikus, amennyiben az közömbös a lezajló reakcióval szemben és a reagenseket megfelelően oldja ahhoz, hogy a kívánt reakció végbemenjen. A reakció mintegy 15 perc - 2 óra alatt lényegében teljesen lezajlik, ha körülbelül 15°-30°C hőmérsékletet alkalmazunk. A reakciót előnyösen mintegy 20°-25°C hőmérséklet-tartományban körülbelül 15 perc - 1 óra alatt hajtjuk végre.

A B. reakcióban a C. reakció izolált termékét egy



általános képletű vegyülettel - ahol R^1 , j, k és Y jelentése a fenti - reagáltatjuk közömbös oldószerben. Az A. reakcióban kapott, izolált vegyületet általában körülbelül ekvimolekuláris arány és mintegy 1 molekuláris felesleg közötti mennyiségben alkalmazzuk. E reakcióban használható jellemző oldószeresek közé szerves oldószeresek tartoznak, például acetónitril. Az oldószer kiválasztása nem kritikus, amennyiben közömbös a végbemenő reakcióval szemben és a reagenseket megfelelő mértékben oldja ahhoz, hogy a kívánt reakció végbemenjen. A reakció mintegy 30 perc - 6 óra alatt általában teljesen lezajlik, ha körülbelül 10° - 40° C hőmérsékletet alkalmazunk. A reakciót előnyösen mintegy 15° - 30° C hőmérséklet-tartományban körülbelül 1 perc - 4 óra alatt hajtjuk végre.

A B. reakcióban képződött és izolált vegyületen levő karboxilcsoport védőcsoportját a fentebb leírt eljárásokkal távolítjuk el.

Mint fentebb említettük, az /I/ általános képletű vegyületek optikailag aktív enantiomerjei a találmány részét képezik. Az ilyen optikailag aktív izomereket a megfelelő, optikailag aktív prekursorokból a fentebb leírt eljárásokkal, vagy a racém keverékek szétválasztása útján állítjuk elő. A szétválasztást szeparáló reagens jelenlétében kromatográfiával, vagy ismételt kristályosítással, vagy e jól ismert módszerek bizonyos kombinálásával hajtjuk végre. Szétválasztásokra vonatkozó további részletek találhatók Jacques és

munkatársai "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" /John Wiley and Sons, 1981/ kézikönyvében.

A találmány szerinti vegyületek szintéziséhez kiindulóanyagként használt vegyületek jól ismertek, és amennyiben nincsenek kereskedelmi forgalomban, szokásosan használt standard eljárásokkal könnyen szintetizálhatók.

A találmány szerinti gyógyszerészetileg elfogadható sókat jellemzően úgy állítjuk elő, hogy egy /I/ általános képletű vegyületet ekvimolekuláris vagy feles mennyiségű savval vagy bázissal reagáltatunk. A reagenseket általában közös oldószerben, mint dietil-éterben vagy benzolban reagáltatjuk savaddíciós sók előállításakor, vagy vízben vagy alkoholokban bázis-addíciós sók előállításakor. A sók az oldatból általában mintegy 1 óra - 10 nap alatt válnak ki és szűréssel vagy más szokványos eljárásokkal izolálhatók.

A következő "preparálások" és "példák" a találmány sajátos vonásait tovább ismertetik. Érthető módon azonban a példákat csak illusztrálás céljából közöljük és semmilyen tekintetben nem korlátozzák a találmány hatókörét.

Az alábbi "preparálásokban" és "példákban" az olvadáspontot, proton-mágneses magrezonancia spektrumokat, tömegspektrumokat, infravörös spektrumokat, ultraibolya spektrumokat, elemanalizist, nagy teljesítményű folyadék-kromatográfiát és vékonyréteg-kromatográfiát az "o.p.", "NMR", "MS", "IR", "UV", "Analizis", "HPLC" illetve "TLC"

szimbólumokkal rövidítjük. Ezenfelül az IR spektrumoknál felsorolt abszorpciós maximumok közül csak a lényegeseket említjük meg, nem pedig az összes megfigyelt maximumot.

Az NMR spektrumokkal kapcsolatban a következő rövidítéseket használjuk: "s" = szinglett, "d" = dublett, "dd" = dublettek dublettje, "t" = triplett, "q" = kvartett, "m" = multiplett, "dm" = multiplettek dublettje, és a "br.s", "br.d", "br.t" és "br.m" rövidítések széles szinglettet, dublettet, triplettet, illetve multiplettet jelentenek. A "J" kapcsolódási állandót jelent Hertz-ben /Hz/. Egyéb megjelölés híján az NMR adatok a szóban forgó vegyület szabad bázisára vonatkoznak.

A mágneses magrezonancia spektrumokat "Varian Associates EM-390 90 MHz" vagy "T-60 60 MHz" készülékkel, vagy "Jeol FX-90Q 90MHz" készülékkel, vagy "Brüker Corp. 270 MHz" készülékkel, vagy "General Electric QE-300 300 MHz" készülékkel nyertük. A kémiai eltolódásokat delta-értékekben fejezzük ki [vonalak távolsága /p.p.m./ a tetrametil-szilán referenciavonalától]. A tömegspektrumokat "Varion-MAT 731" spektrométerrel állítottuk elő karbon-dendrit emittereket használva. Infravörös spektrumokhoz "Perkin-Elmer 281" készülékkel jutottunk. Ultraibolya spektrumokat "Cary 118" készülékkel állítottunk elő. Vékonyréteg-kromatográfiához a Merck cég szilikagél-lemezeit használtuk. Az olvadáspontokat nem korrigáltuk.

1. preparálás

A. 2,2-Dimetil-4/R/,5/R/-bisz/I/R/-hidroxi-2-
-fenil-etil-7-1,3-dioxolán

24,6 ml dietil-éterben 14,6 ml /43,8 mmol/ fenil-
-magnézium-bromidot oldunk és az oldatot nitrogéngáz alatt
0,278 g /1,46 mmol/ réz/I/-jodid 2 ml dimetil-szulfoxiddal
és 22 ml tetrahidrofuránnal készült hideg /-40°C/ oldatához
adjuk. Az oldatot 5-10 percen át keverjük, majd 2,72 g
/14,6 mmol/ 1,2:5,6-dianhidro-3,4-o-izopropilidén-D-mannit
12 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá. Az ele-
gyet 75 percen át reagálni hagyjuk, majd lassan telített
ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. Az oldatot 5 percen át
élénken keverjük, majd dietil-éter/viz 2:1 keveréket tartal-
mazó választótölcsérbe visszük át. A képződött rétegeket
szétválasztjuk és a szerves réteget csökkentett nyomáson
szárazra pároljuk. A kapott anyagot ezután oszlopkromatográ-
fiával tisztítjuk, eluensként 2,5% acetont tartalmazó metilén-
-kloridot használva. A várt terméket tartalmazó frakciókat
egyesítve és csökkentett nyomáson szárazra párolva 4,07 g
várt vegyületet kapunk olaj alakjában.

NMR /CDCl₃/: delta 7,35 /m, 10/; 3,78 /m, 4/; 3,15 /dd, 2/;
2,90 /d, 2/; 2,70 /m, 2/; 1,45 /s, 6/.

MS: m/e 342 /M⁺/.

B. 2,2-Dimetil-4/R/,5/R/-bisz/I/R/-metán-
szulfonil-oxi-2-fenil-etil-1,3-dioxolán

20 ml metilén-kloridban oldott 2,97 ml /38 mmol/
metánszulfonil-kloridot 5,47 ml /39,3 mmol/ trietil-amin és
6,4 g /8,7 mmol/ 1A. preparálásban kapott köztitermék 20 ml
metilén-kloriddal készült hideg /0°C/ oldatához adjuk. Ezután
a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni.
Amikor a reakció végbement /amit vékonyréteg-kromatográfiá-
val /TLC/ határozunk meg/, a reakciókeveréket 50 ml 0,2n
sósavoldat és 150 ml dietil-éter elegyébe öntjük. A kapott
rétegeket szétválasztjuk, a szerves réteget telített nátrium-
-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd csökkentett nyomá-
son bepároljuk. A kapott anyagot oszlopkromatográfiával
tisztítjuk, eluensként dietil-éter/hexán 1:1 elegyet hasz-
nálva. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítve és
csökkentett nyomáson szárazra párolva 3,7 g várt köztiterméket
kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 7,30 /m, 10/; 4,88 /m, 2/; 4,25 /d, 2/;
3,10 /m, 4/; 2,32 /s, 6/; 1,52 /s, 6/.

MS: m/e 499 /M⁺ +1/.

C. 2,2-Dimetil-4/R/,5/R/-bisz/I/S/-azido-2-
-fenil-etil-1,3-dioxolán

0,784 g /16,0 mmol/ litium-azid, 4,0 g /14,6
mmol/ 18-korona-6 és 1,7 ml /14,6 mmol/ 2,6-lutidin oldatát

3,6 g /7,2 mmol/ 1B. preparálásban kapott köztitermék 25 ml N,N'-dimetil-propilén-karbamidval készült oldatához adjuk. A reakciókeveréket 95-100°C-ra melegítjük fel és mintegy 7 órán át reagálni hagyjuk. A reakció teljes lezajlása után /TLC-vel meghatározva/ a reakcióelegyet 0,1n sósavoldat és dietil-éter 1:1 elegyében /200 ml/ öntjük. A képződött rétegeket szétválasztjuk, majd a szerves réteget nátrium-szulfáttal szárítva, majd csökkentett nyomáson szárazra párolva 2,8 g olajat kapunk. Az olajat oszlopkromatográfiával tisztítjuk, 5 - 10% metilén-klorid/toluol gradiens eluenszt használva. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítve és csökkentett nyomáson szárazra párolva 1,03 g várt köztiterméket kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 7,30 /m, 10/; 4,12 /s, 2/; 3,22 /t, 2/; 3,05 /m, 4/; 1,55 /s, 6/.

D. 1,6-Difenil-2/S/,5/S/-diazido-3/R/,4/R/-
dihidroxihexán

Az 1C. preparálás köztitermékét /0,370 g, 0,943 mmol/ 4 ml metanolban oldjuk és lassan, 3 óra alatt 1,26 ml 12M sósavoldathoz adjuk. A reakció lezajlása után /TLC/ a reakciókeveréket 10 ml acetonitrillel hígítjuk és kétszer bepároljuk. A kapott anyagot etil-acetátban újra feloldjuk és félig telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A képződött rétegeket szeparáljuk és a szerves réteget

csökkentett nyomáson bepárolva olajat kapunk, melyet oszlop-kromatográfiával tisztítunk /0-20% etil-acetát-metilén-klorid gradiens eluenst alkalmazva/. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítve, csökkentett nyomáson szárazra párolva és dietil-éter-hexán elegyből átkristályosítva 0,309 g várt köztiterméket kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 7,25 /m, 10/; 3,60 /m, 4/; 3,0 /m, 4/;
2,65 /d, 2/.

MS: m/e 353 /M⁺ +1/.

Elemanalizis a C₁₈H₂₀N₆O₂ képlet alapján:

számított: C: 61,35 H: 5,72 N: 23,85;

talált: C: 61,15 H: 5,73 N: 23,70%.

E. 1,6-Difenil-2/S/,5/S/-diazido-3/R/-metán-
szulfonil-oxi-4/R/-hidroxihexán

13,5 ul /0,170 mmol/ metánszulfonil-kloridot
300 ul metilén-kloridban oldunk és az oldatot lassan 80 mg
/0,23 mmol/ 1D. preparálásban kapott köztitermék és 32 ul
/0,23 mmol/ trietil-amin 0,6 ml metilén-kloriddal készült
hideg /0°C/ oldatához adjuk. A reakciókeveréket szobahőmér-
sékletre melegítjük fel, 15 percen át reagálni hagyjuk, majd
50 ml dietil-éter/0,1n sósavoldat 1:1 keverékébe öntjük. A
képződött rétegeket szétválasztjuk és a szerves réteget félig
telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mosva, majd csök-
kentett nyomáson bepárolva habot kapunk. E habot oszlopkro-

matográfiával tisztítjuk /etil-acetát/metilén-klorid 1:2 eleggyel eluálva⁷. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítve és csökkentett nyomáson szárazra párolva 100 mg keveréket kapunk, amely a várt köztitermék és az 1,6-difenil-2/S/,5/S/-diazido-3/R/,4/R/-dihidrohexán kiindulóanyag 60:40 arányu keverékéből áll.

F. 1,6-Difenil-2/S/,5/S/-diazido-3,4-cisz-
-epoxihexán

60 mg /0,14 mmol/ 1E. preparálásban kapott köztiterméket 1,5 ml metanol/tetrahidrofurán 2:1 elegyben oldunk és a hideg /0°C/ oldathoz metanolos 0,5M nátrium-metoxid-oldatot /0,325 ml/ adunk. Ezután a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, 1 órán át reagálni hagyjuk, majd 2 csepp ecetsavat tartalmazó 3 ml dietil-étert adunk hozzá. A kapott oldatot ezután 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és 40 ml dietil-éter keverékébe öntjük. A képződött rétegeket szétválasztjuk, és a szerves réteget csökkentett nyomáson szárazra párolva olajat kapunk. Az olajat oszlopkrómográfiával tisztítjuk /20% hexánt tartalmazó metilén-kloriddal eluálva/. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítve és csökkentett nyomáson szárazra párolva 31 mg várt köztiterméket kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 7,30 /m, 10/; 3,57 /m, 1/; 3,45 /m, 1/;
3,18 /m, 2/; 2,94 /m, 4/.

G. 1,6-Difenil-2/S/,5/S/-diammonio-3,4-cisz-
-epoxihexán-dihidroklorid

350 mg 5% Pd/C és 10 ml etil-acetát/ecetsav/9:1/ szuszpenziójához a fenti 1F. preparálásban kapott 0,368 g /1,11 mmol/ köztiterméket adunk. A keveréket ezután H₂-gáz alatt mintegy 3,5 órán át gyorsan keverjük. A reakció lezajlása után - amit TLC-vel állapítunk meg - a keveréket etil-acetáttal hígítjuk és az 5% Pd/C katalizátort szűrőssel eltávolítjuk. A szűrletet éjszakán át hűtve 0,325 g 1,6-difenil-2/S/,5/S/-diammonio-3,4-cisz-epoxihexán-diacetátot kapunk. 0,100 g /0,249 mmol/ diacetátot 4 ml metilén-klorid/dietil-éter /1:1/ elegyben oldunk, és az oldathoz lassan acetonitrillel készült 1n sósavoldatot /0,498 ml/ adva fehér csapadék válik ki. A szilárd anyagot centrifugálással izolálva 0,090 g várt terméket kapunk.

NMR /DMSO-d₆/: delta 8,40 /br.s, 6/; 7,30 /m, 10/; 3,40 /m, 4/; 3,05 /m, 4/.

MS: m/6 284 /M⁺ -2Cl/.

2. preparálás

A. 2,2-Dimetil-4/R/,5/R/-bisz/I/R/-hidroxi-2-
-naft-2-il-etil-7-1,3-dioxolán

A várt köztiterméket lényegében az 1A. preparálásban részletezett eljárás szerint állítjuk elő mintegy 58 ml tetrahidrofuranban oldott 27,29 mmol 2-naftil-magnézium-

-bromidot, 183 mg réz/I/-jodidot, 1,30 ml /17,70 mmol/ dimetil-szulfidot és 1,502 g /8,07 mmol/ 1,2:5,6-dianhidro-3,4-o-izopropilidén-D-mannitot használva és így 2,81 g fehér szilárd anyaghoz jutunk.

NMR /CDCl₃/: delta 7,78 /m, 8/. 7,43 /m, 6/; 3,90 /m, 2/;
3,81 /m, 2/; 3,32 /dd, 2/; 2,90 /dd, 2/;
2,81 /br.s, 2/; 1,53 /s, 6/.

MS: m/e 442 /M⁺/.

Elemanalizis a C₂₉H₃₀O₄ képlet alapján:

számított: C: 78,71 H: 6,83;

talált: C: 78,44 H: 7,11%.

B. 2,2-Dimetil-4/R/,5/R/-bisz/I/R/-metánszulfonil-oxi-2-naft-2-il-etil-1,3-dioxolán

A várt köztiterméket lényegében az 1B. preparálásban részletezett módon állítjuk elő 2,40 ml /31,0 mmol/ metánszulfonil-kloridot, 2,80 ml /20,1 mmol/ trietil-amint és 2,81 g /6,35 mmol/ 2A. preparálás szerinti köztiterméket használva és így 3,02 g fehér szilárd anyaghoz jutunk.

NMR /CDCl₃/: delta 7,80 /m, 8/; 7,50 /m, 4/; 7,36 /m, 2/;
5,00 /m, 2/; 4,35 /br.s, 2/; 3,26 /m, 4/; 2,27 /s, 6/; 1,57 /s, 6/.

MS: m/e 598 /M⁺/.

Elemanalizis a C₃₁H₃₄O₈S₂ képlet alapján:

számított: C: 62,19 H: 5,72;

talált: C: 62,00 H: 5,70%.

C. 2,2-Dimetil-4/R/,5/R/-bisz/T/S/-azido-2-
-naft-2-il-etil-7-1,3-dioxolán

A várt köztiterméket lényegében az 1C. preparálásban részletezett eljárással állítjuk elő 1,999 g /40,8 mmol/ litium-azidot, 1,176 ml /10,09 mmol/ 2,6-lutidint és 3,00 g /5,01 mmol/ 2B. preparálás szerinti köztiterméket használva és így 946 mg viszkózus olajat kapunk, amely 894 mg várt vegyületet tartalmaz.

NMR /CDCl₃/: delta 7,83 /m, 6/; 7,70 /br.s, 2/; 7,52 /m, 4/; 7,35 /m, 2/; 4,23 /s, 2/; 3,39 /m, 2/; 3,20 /m, 4/; 1,59 /s, 6/.

MS: m/e 492 /M⁺/.

Elemanalízis a C₂₉H₂₈N₆O₂ képlet alapján:

számított: C: 70,71 H: 5,73 N: 17,06;

talált: C: 70,77; H: 5,82 N: 16,82%.

D. 1,6-Dinaft-2-il-2/S/,5/S/-diazido-3/R/,4/R/-
-dihidroxihexán

A várt köztiterméket lényegében az 1D. preparálásban részletezett módszerrel állítjuk elő 41,9 mg /0,0851 mmol/ 2C. preparálásban kapott köztiterméket és 4 csepp tömény sósavoldatot tartalmazó ecetsav/viz/tetrahidrofurán /2,5:1:6,5/ elegyet használva. Az oldatot visszafolyatás közben 17 órán át keverve 28,7 mg fehér szilárd anyagot kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 7,75 /m, 8/; 7,50 /m, 4/; 7,34 /m, 2/;
 3,70 /br.s, 4/; 3,15 /m, 4/; 2,48 /br.s,
 2/.

MS: m/e 452 /M⁺/.

Elemanalizis a C₂₆H₂₄N₆O₂ képlet alapján:

számított: C: 69,01 H: 5,35 N: 18,57;
 talált: C: 69,15 H: 5,37 N: 18,37%.

E. 1,6-Dinafti-2-il-2/S/,5/S/-diazido-3/R/-
 -metánszulfonil-oxi-4/R/-hidroxihexán

A várt köztiterméket lényegében az 1E. preparálásban részletezett eljárással állítjuk elő 40 ul /0,52 mmol/ metánszulfonil-kloridot, 697 mg /1,54 mmol/ 2D. preparálásban kapott köztiterméket és 0,212 ml /1,52 mmol/ trietil-amint használva, és így szilárd anyagot kapunk, amelyet további tisztítás nélkül dolgozunk fel.

F. 1,6-Dinaft-2-il-2/S/,5/S/-diazido-3,4-cisz-
 -epoxihexán

A várt köztiterméket lényegében az 1F. preparálásban részletezett eljárással állítjuk elő a 2E. preparálás köztitermékét és 4,50 ml metanolos 0,5M nátrium-metoxid-oldatot használva és így 261 mg fehér szilárd anyagot kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 7,80 /m, 8/, 7,44 /m, 6/; 3,73 /m, 1/;
 3,62 /m, 1/; 3,34 /dd, 1/; 3,23 /dd, 1/;
 3,11 /m, 4/.

MS: m/e 434 $/M^+ /$.

Elemanalizis a $C_{26}H_{22}N_6O$ képlet alapján:

számított: C: 71,87 H: 5,10 N: 19,34;

talált: C: 72,09 H: 5,29 N: 19,32%.

G. 1,6-Dinaft-2-il-2/S/,5/S/-diammonio-3,4-
-cisz-epoxihexán-dihidroklorid

A várt közttiterméket lényegében az 1G. preparálásban részletezett eljárással állítjuk elő 322 mg /0,641 mmol/ 2F. preparálás szerinti közttiterméket és hidrogéngáz alatt 5% Pd/C katalizátort használva és így 95,8 mg 1,6-dinaft-2-il-2/S/,5/S/-diammonio-3,4-cisz-epoxihexán-di-acetát só-t kapunk. A dihidroklorid-sót a diacetátsóból acetonitriles ln sósavoldattal /0,5 ml/ állítjuk elő fehér-szilárd anyag formájában.

NMR /DMSO- d_6 /: delta 8,53 /br.s, 3/; 8,23 /br.s, 3/;

3,90 /m, 8/; 7,54 /m, 6/; 3,90 /m, 8/;

7,54 /m, 6/; 3,05-3,85 /m, 8/.

MS: m/e 383 $/M^+ +1 -2Cl /$.

Elemanalizis a $C_{26}H_{28}N_2OCl_2$ képlet alapján:

számított: C: 68,57 H: 6,20 N: 6,15;

talált: C: 68,48 H: 6,32 N: 6,32%.

3. preparálás

A. 2,2-Dimetil-4/R/,5/R/-bisz/I/R/-hidroxil-
-2-naft-2-il-tioetil-7-1,3-dioxolán

64 ml tetrahidrofuranban oldott 1,172 g /6,29 mmol/ 2,2-dimetil-4,5-dioxirán-1,3-dioxolánhoz 4,075 g /25,43 mmol/ 2-naftil-tiol-t adunk. A szilárd anyag teljes feloldódása után 2,20 ml /12,6 mmol/ di/izopropil/-etil-amint adunk hozzá. A kapott oldatot visszafolyásig melegítjük és mintegy 24 órán át reagálni hagyjuk. Lehűlés után az oldatot metilén-kloridot és telített konyhasóoldatot tartalmazó csepegtető tölcserbe visszük át. A képződött rétegeket szétválasztjuk és a szerves réteget csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott anyagot oszlopkromatográfiával tisztítjuk [30% etilacetát/65% hexán/5% metilén-klorid eluenst használva]. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítve és csökkentett nyomáson szárazra párolva 2,88 g kivánt közti-terméket kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 7,76 /m, 8/; 7,44 /m, 6/; 3,85 /m, 4/;
3,72 /s, 2/; 3,60 /dd, 2/; 3,02 /dd, 2/;
1,32 /s, 6/.

MS: m/e 506 /M⁺/.

Elemanalízis a C₂₉H₃₀O₄S₂ képlet alapján:

számotott:	C: 68,74	H: 6,90;
talált:	C: 69,03	H: 6,09%.

B. 2,2-Dimetil-4/R/,5/R/-bisz[1/R/-metán-
szulfonil-oxi-2-naft-2-il-tioetil]7-1,3-
-dioxolán

A várt köztiterméket lényegében az 1B. preparálásban részletezett eljárással állítjuk elő 1,10 ml /14,2 mmol/ metánszulfonil-kloridot, 2,12 ml /15,2 mmol/ trietil-amint és 2,84 g /5,60 mmol/ 3A. preparálásban köztiterméket használva, és így 3,02 g szilárd anyaghoz jutunk.

C. 2,2-Dimetil-4/R/,5/R/-bisz[1/S/-azido-2-
-naft-2-il-tioetil]7-1,3-dioxolán

A várt köztiterméket lényegében az 1C. preparálásban leírtak szerint állítjuk elő 602 mg /12,3 mmol/ litium-azidot, 1,40 ml /12,0 mmol/ 2,6-lutidint és 539 mg 3B. preparálásban kapott köztiterméket használva. 539 mg szintelen olajat kapunk, mely számítás szerint 894 mg várt vegyületet tartalmaz.

NMR /CDCl₃/: delta 7,91 /s, 1/; 7,78 /m, 7/; 7,49 /m, 6/;
4,78 /s, 2/; 3,73 /m, 4/; 3,39 /m, 2/;
1,56 /s, 6/.

MS: m/e 556 /M⁺/.

D. 1,6-Dinaft-2-il-tio-2/S/,5/S/-diazido-
-3/R/,4/R/-dihidroxihexán

A várt köztiterméket lényegében a 2D. prepará-

lásban részletezett eljárás szerint állítjuk elő 1,24 g /2,23 mmol/ 3C. prepalás szerinti köztiterméket és 0,5 ml tömény sósavoldatot tartalmazó 15,2 ml ecetsav/viz/tetrahidrofuran /3:1:7,7/ elegyet használva. Az oldatot visszafolytatás közben 3 órán át forralva 937 mg fehér szilárd anyagot kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 7,79 /m; 8/; 7,46 /m, 6/; 4,23 /br.s, 2/; 3,72 /m, 2/; 3,60 /m, 2/; 3,37 /m, 2/; 3,02 /d, 2/.

MS: m/e 516 /M⁺/.

Elemanalízis a C₂₆H₂₄N₆O₂S₂ képlet alapján:

számított:	C: 60,44	H: 4,68	N: 16,27;
talált:	C: 60,39	H: 4,85	N: 15,97%.

E. 1,6-Dinaft-2-il-tio-2/S/,5/S/-diazido-3/R/-metánszulfonil-oxi-4/R/-hidroxihexán

A várt köztiterméket lényegében az 1E. preparálásban részletezett eljárással állítjuk elő 23,7 ul /0,306 mmol/ metánszulfonil-kloridot, 211 mg /408 mmol/ 3D. preparálás szerinti vegyületet és 0,60 ml /0,30 mmol/ trietilamint használva. A reakcióban szilárd anyag képződik.

F. 1,6-Dinaft-2-il-tio-2/S/,5/S/-diazido-3,4-cisz-epoxihexán

A várt köztiterméket alapvetően az 1F. prepará-

lásban részletezett eljárás szerint állítjuk elő a 3E. preparálás szerint kapott köztiterméket és 0,70 ml metanolos 0,5M nátrium-metoxid-oldatot használva. 94 mg szintelen olajat kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 8,03 /m, 2/; 7,79 /m, 6/; 7,52 /m, 6/;
3,65 /m, 2/; 3,43 /m, 2/; 3,50 /dd, 1/;
3,20 /dd, 1/; 3,00 /m, 1/.

MS: m/e 498 /M⁺/.

Elemanalizis a C₂₆H₂₂N₆OS₂ képlet alapján:

számított:	C: 62,63	H: 4,45	N: 16,85;
talált:	C: 62,88	H: 4,58	N: 16,73%.

G. 1,6-Dinaft-2-il-tio-2/S/,5/S/-diammonio-
-3,4-cisz-epoxihexán-diacetát

172 mg /0,345 mmol/ 3F. preparálásban kapott köztiterméket etil-acetát/acetonitril/víz /6:4:1/ elegyben oldunk és az oldathoz 260 ul /1,04 mmol/ tri-n-butyl-foszfint és 60,0 ul jégecetét adunk. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten mintegy 30 percen át reagálni hagyjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A képződött olajat etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva 12,4 mg várt köztiterméket kapunk fehér por alakjában.

NMR /DMSO-d₆/: delta 8,09 /s, 1/; 7,95 /s, 1/; 7,72-7,90
/m, 9/; 7,38-7,62 /m, 9/; 3,08-3,34
/m, 4/; 2,53-2,95 /m, 4/; 1,86 /s, 6/.

MS: m/e 446 /M⁺ -2HOAc/.

Elemanalízis a C₃₀H₃₄N₂O₅S₂ képlet alapján:

számított:	C: 63,58	H: 6,05	N: 4,94	S: 11,32;
talált:	C: 63,74	H: 6,17	N: 4,85	S: 11,10%.

4. preparálás

1,8-Difenil-3/S/,6/S/-diammonio-4,5-cisz-
-epoxioktán-hidroklorid

A várt terméket alapvetően az 1A-G. preparálásokban részletezett eljárással állítjuk elő.

NMR /DMSO-d₆/: delta 8,35 /br.s, 6/; 7,20 /m, 10/; 3,30
/m, 3/; 3,10 /m, 1/; 2,70 /m, 4/;
2,0 /m, 4/.

5. preparálás

1,10-Difenil-4/S/,7/S/-diammonio-5,6-cisz-
-epoxidekán-hidroklorid

A várt terméket lényegében az 1A-G. preparálásokban részletezett eljárással állítjuk elő.

NMR /DMSO-d₆/: delta 8,35 /br.s, 6/; 7,35 /m, 10/; 3,45
/m, 3/; 3,35 /m, 1/; 3,05 /m, 4/;
1,8 /m, 8/.

6. preparálás

A. Benzhidril-2/S/-ammoni-3/S/-metil-pentanoát p-toluolszulfonát

15,03 g /49,54 mmol/ L-izoleucin-p-toluolszulfonát
450 ml acetonitril/metanol /4:5/ eleggyel készült oldatához
megmaradó halványpiros szín képződéséig difenil-diazo-metánt
/17,12 g; 88,16 mmol/, majd ezután 2 ml jégecetet adunk. A
kapott oldatot szobahőmérsékleten mintegy 15 percen át ke-
verjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A képződött
sárga szilárd anyagot forró acetonitrilből átkristályosítva
21,64 g várt köztiterméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 7,67 /d, J=9 Hz, 2/; 7,37 /m, 10/;
7,20 /d, J=9 Hz, 2/; 6,98 /s, 1/;
4,13 /d, J=3 Hz, 1/; 2,34 /s, 3/;
2,01 /m, 1/; 1,17-1,46 /m, 2/;
0,80-0,97 /m, 6/.

B. Benzhidril-2/S/-amino-3/S/-metil-pentanoát

A 4A. preparálás során kapott 21,64 g /46,08 mmol/
köztitermék oldatához 450 ml telített nátrium-hidrogén-kar-
bonát oldatot adunk, ami gázfejlődést eredményez. A reakció
lezajlása után a kapott rétegeket szétválasztjuk; a szerves
réteget csökkentett nyomáson szárazra párolva 13,61 g várt
köztiterméket kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 7,19-7,45 /m, 10/; 7,93 /s, 1/; 3,47
 /d, J=3 Hz, 1/; 1,86 /m, 1/; 1,33-1,50
 /m, 4/; 0,92 /d, J=8 Hz, 3/; 0,83
 /t, J=8, 3/.

C. Benzhidril-2/S/-karbamoil-3/S/-metil-pentanoát
 4,97 g /16,7 mmol/ 4B. preparálásban kapott
 köztitermék oldatát és 4,7 ml /33,7 mmol/ trietil-amint
 2,51 g /8,46 mmol/ trifoszgén 90 ml toluollal készült olda-
 tába vezetjük be. A hőmérsékletet ezután 100°C-ig emeljük
 és az oldatot éjszakán át reagálni hagyjuk. A reakcióelegyet
 lehűtjük 0°C-ra, majd a kivált csapadékot szűrőssel eltávolít-
 juk és etil-acetát/hexán /1:1/ eleggyel mossuk. Az oldatot
 csökkentett nyomáson szárazra párolva 5,45 g megfelelő tiszt-
 aságu /NMR alapján kb. 90%/ köztiterméket kapunk, melyet
 további tisztítás nélkül használunk a következő reakciók-
 ban.

NMR /CDCl₃/: delta 7,23-7,47 /m, 10; 6,98 /s, 1/; 4,05
 /d, J=3 Hz, 1/; 2,05 /m, 1/; 1,18 /q,
 J=8 Hz, 2/; 1,00 /d, J=8 Hz, 3/; 0,80
 /t, J=8 Hz, 3/.

D. Benzhidril-2/S/-N-[-/kinol-2-il-metoxi/-
 -karbonil]-amino-3/S/-metil-pentanoát
 0,506 g /3,18 mmol/ 2-hidroxi-metil-kinolint

és 0,315 g /3,19 mmol/ réz/I/-kloridot vizmentes dimetil-formamidban oldunk és hozzáadunk 1,13 g /3,50 mmol/ 4C. preparálás szerinti köztiterméket. Amikor a reakció végbement /TLC-vel meghatározva/, a reakciókeveréket etil-acetáttal higitjuk és félig telített konyhasóoldattal mossuk. A képződött rétegeket szétválasztjuk és a szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A képződött barna olajat oszlopkromatográfiával tisztítva /eluens: 65% hexánt tartalmazó etil-acetát/ 1,23 g várt köztiterméket kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 8,15 /d, 1/; 8,05 /d, 1/; 7,8 /d, 1/;
7,70 /t, 1/; 7,55 /t, 1/; 7,45/d, 1/;
7,30 /m, 10/; 6,92 /s, 1/; 5,43 /d, 1/;
5,40 /s, 2/; 4,5 /m, 1/; 2,0 /m, 1/;
1,2 /m, 2/; 0,9 /d, 3/; 0,82 /t, 3/.

E. 2-/S/-N- $\bar{L}$ /Kinolin-2-il-metoxi/-karbonil7-
-amino-3/S/-metil-pentánsav

A 4C. preparálás szerint kapott köztiterméket 3 ml tömény sósavoldatot tartalmazó 12 ml dioxánban oldjuk. A kapott oldatot 100°C-ra melegítjük, mintegy 5 percen át reagálni hagyjuk, majd lehütjük szobahőmérsékletre és a reakció teljes lezajlásáig /TLC-vel meghatározva/ keverjük. A kapott oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban újra feloldjuk.

Az oldatot 100 ml dietil-éterrel mossuk, majd 1n sósavoldattal pH 4-ig megsavanyítjuk. A várt terméket 10% izopropanolt tartalmazó metilén-kloriddal extraháljuk, a kivonatot nátrium-szulfát felett száritjuk és átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson szárazra párolva 0,567 g várt vegyületet kapunk.

NMR /DMSO- d_6 /: delta 8,35 /d, 1/; 7,92 /d, 2/; 7,70 /m, 2/;
7,53 /m, 2/; 5,22 /s, 2/; 3,92 /m, 1/;
1,78 /, 1/; 1,40 /m, 1/; 1,20 /m, 1/;
0,90 /m, 6/.

7. preparálás

A. Benzhidril-2/S/-N- { /N-/metil/-N-/pirid-2-il-etil/-amino-7-karbonil } -amino-3/S/-metil-pentanoát

A 4C. preparálás termékét /1,13 g, 3,50 mmol/ 2 ml metilén-kloridban oldjuk és 0,441 ml /3,18 mmol/ N-pirid-2-il-etil/-amint adunk hozzá. A reakció lezajlása után /TLC-vel meghatározva/ az oldatot szilikagél oszlopon bocsátjuk át /eluens: 5% metanolt tartalmazó etil-acetát/. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítve és szárazra párolva 1,33 g várt köztiterméket kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 8,43 /d, 1/; 7,55 /t, 1/; 7,3 /m, 10/;
7,10 /m, 2/; 6,90 /s, 1/; 5,63 /d, 1/;
4,60 /m, 1/; 3,65 /m, 2/; 3,02 /t, 2/;

2,81 /s, 3/; 1,95 /m, 1/; 1,3 /m, 1/; 1,15
/m, 1/; 0,85 /m, 6/.

B. 2-/S/-N- { /N-/Metil/-N-/pirid-2-il-etil/-
-amino7-karbonil } -amino-3/S/-metil-pentánsav

A várt terméket lényegében a 4E. preparálásban
részletezett eljárással állítjuk elő 1,1 g /2,39 mmol/ 5A.
preparálás szerint kapott köztiterméket és 3 ml tömény sósav-
oldatot használva. 0,527 g szilárd anyagot kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 10,00 /br.s, 1/; 8,55 /d, 1/; 7,62
/d, 1/; 7,2 /m, 2/; 5,7 /d, 1/; 4,35
/m, 1/; 3,70 /m, 2/; 3,06 /t, 2/;
2,83 /s, 3/; 1,95 /m, 1/; 1,50 /m, 1/;
1,20 /m, 1/; 0,9 /m, 6/.

8. preparálás

A. Benzhidril-2/S/-N-/imidazol-1-il-karbonil/-
-amino-hexanoát

400 mg /1,34 mmol/ benzhidril-2/S/-amino-hexa-
noátot 3 ml acetonitrilben oldunk és hozzáadjuk 2 ml aceto-
nitrillel készült 218 mg /1,34 mmol/ 1,1'-karbonil-diimida-
zolil-oldathoz. A kapott oldatot szobahőmérsékleten mintegy
45 percen át keverjük, majd oszlopkroma-
tográfiával tisztítva /eluens: 25% etil-acetátot tartalmazó
metilén-klorid/ 350 mg várt köztiterméket kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 8,15 /s, 1/; 7,35 /s, 10/; 7,08 /s, 1/;
 6,95 /s, 1/; 6,50 /d, 1/; 4,80 /m, 1/;
 2,0 /m, 1/; 1,80 /m, 1/; 1,30 /m, 3/;
 1,16 /m, 3/; 0,82 /t, 3/.

B. Benzhidril-2/S/-N- $\left\{ \begin{array}{l} \text{N-metil/-N-} \\ \text{-2-il-metil/-amino7-karbonil} \end{array} \right\}$ -amino-hexanoát
 300 mg /0,766 mmol/ 6A. preparálás szerinti

köztiterméket 1 ml acetonitrilben oldunk és 132 mg /0,766 mmol/ N-metil/-2-amino-kinolin 1 ml acetonitrillel készült oldatához adjuk. Amikor a reakció lezajlott /TLC-vel követve/, az oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A képződött olajat oszlopkromatográfiával tisztítjuk /gradiens elució 10-30% etil-acetát-metilén-klorid eleggyel/. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítve és csökkentett nyomáson szárazra párolva 330 mg várt köztiterméket kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 8,15 /d, 1/; 8,0 /d, 1/; 7,80 /d, 1/;
 7,70 /t, 1/; 7,55 /t, 1/; 7,40 /d, 1/;
 7,30 /s, 10/; 6,90 /s, 1/; 6,08 /br.s,
 3/; 4,70 /m, 3/; 3,02 /s, 3/; 1,90 /m, 1/;
 1,20 /m, 4/; 0,80 /t, 3/.

C. 2/S/-N- $\left\{ \begin{array}{l} \text{N-Metil/-N-} \\ \text{-amino7-karbonil} \end{array} \right\}$ -aminohexánsav
 330 mg /0,666 mmol/ 6B. preparálás szerinti

köztiterméket 2 ml metanolban oldunk, és 105 mg /1,66 mmol/ ammónium-formiátot és 83 mg 5% Pd/C katalizátort adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyatási hőmérsékleten körülbelül 2 órán át reagálni hagyjuk. A reakció lezajlása után /TLC-vel meghatározva/ a reakcióelegyet lehűtjük, etil-acetáttal higitjuk és az 5% Pd/C katalizátort szűrőssel eltávolítjuk. Az oldathoz 50 ml vizet adunk, a képződött rétegeket szétválasztjuk és a szerves réteget csökkentett nyomáson szárazra párolva 165 mg várt terméket kapunk.

NMR /DMSO-d₆/: delta 8,30 /d, 1/; 7,92 /d, 2/; 7,70 /t, 1/;
 7,55 /t, 2/; 7,35 /d, 1/; 6,60 /d, 1/;
 4,62 /s, 2/; 4,03 /m, 1/; 2,85 /s, 3/;
 1,62 /m, 2/; 1,20 /m, 4/; 0,80 /t, 3/.

9. preparálás

A. Benzhidril-2/S/-N- $\bar{\bar{L}}$ /kinolin-2-il-metoxi/-
 -karbonil-7-amino-hexanoát

40 mg 6A. preparálás szerinti vegyületet /0,10 mmol/ 1 ml dimetil-formamidban oldunk és az oldathoz dimetil-formamidban oldott 16,5 mg /0,104 mmol/ 2-hidroxi-metil-kinolint, 12,5 mg /0,102 mmol/ 4-dimetil-amino-piridint és 0,10 mmol réz/I/-kloridot adunk. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten mintegy 3 órán át reagálni hagyjuk, majd oszlop-kromatográfiával tisztítjuk /eluens: 65% hexánt tartalmazó etil-acetát/. 37 mg várt terméket kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 8,15 /d, 1/; 8,05 /d, 1/; 7,80 /d, 1/;
 7,70 /t, 1/; 7,55 /t, 1/; 7,45 /d, 1/;
 7,30 /s, 10/; 6,90 /s, 1/; 5,45 /d, 1/;
 5,40 /s, 2/; 4,55 /m, 1/; 1,90 /m, 1/;
 1,72 /m, 1/; 1,20 /m, 4/; 0,80 /t, 3/.

1. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\{N$ -[2/S/-N-benzil-oxi-
 -karbonil/-amino-3-metil-butanoil]-7-amino $\}$ -3,4-cisz-epoxi-
 hexán

215 mg /0,818 mmol/ 2/S/-N-/benzil-oxi-karbonil/-
 -amino-3-metil-butánsavat, 12 mg /0,082 mmol/hidroxi-benzo-
 triazol monohidrátot /HOBt·H₂O/, 104 μ l /0,818 mmol/ N-
 -metil-morfolint /NMM/ és 362 mg /0,818 mmol/ benzotriazol-
 -1-il-oxi-trisz-/dimetil-amino/-foszfonium-hexafluor-foszfátot
 /BOP/ 2 ml dimetil-formamidban oldunk és szobahőmérsékleten
 mintegy 10 percen át keverjük. Egyidejűleg 80 μ l /0,40 mmol/
 N,N-diciklohexil-amint adunk 71 mg /0,20 mmol/ lg. preparálás
 szerinti köztitermék 6 ml dimetil-formamiddal készült olda-
 tához, ami fehér csapadék kiválásához vezet. A szilárd anya-
 got centrifugálással eltávolítjuk és a szűrletet hozzáadjuk
 a fenti oldathoz. A kapott reakciókeveréket csökkentett nyo-
 máson 2,0 ml térfogatra bepároljuk és szobahőmérsékleten
 mintegy 48 órán át reagálni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet
 20 ml etil-acetáttal hígítjuk és a kapott oldatot hozzáadjuk

120 ml etilacetát/0,1n sósavoldat /2:1/ elegyéhez. A képződött rétegeket szétválasztjuk és a szerves réteget telített nátrium-hidrogén-karbonát/sóoldat /1:1/ eleggyel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson szárazra párolva 110 mg anyagot kapunk. Az anyagot "flash"-kromatográfiával tisztítjuk /eluens: 65% toluolt tartalmazó etil-acetát/. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítve és csökkentett nyomáson szárazra párolva 52 mg várt terméket kapunk.

NMR [$80\% \text{CDCl}_3/20\% \text{CD}_3\text{OD}$]: delta 7,35 /s, 10/; 7,18 /m, 10/; 5,12 /s, 4/; 4,20 /d, 2/; 4,12 /m, 1/; 3,90 /d, 1/; 3,18 /m, 1/; 2,82 /m, 5/; 2,05 /m, 2/; 0,90 /m, 9/; 0,90 /d, 3/.

MS: m/e 749 / M^+ +1/.

Elemanalizis a $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_7$ képlet alapján:

számított:	C: 70,57	H: 7,00	N: 7,48;
talált:	C: 70,31	H: 7,11	N: 7,76%.

2. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- { N-[2/S/-N-/benzil-oxi-karbonil/-amino-butanoil]-7-amino } -3,4-cisz-epoxihexán

A cimben megadott vegyületet lényegében az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő. 12 mg /0,082 mmol/ HOBT· H_2O -t, 104 ul /0,818 mmol/ NMM-et és 370 mg /0,818 mmol/ BOP-ot, 80 ul /0,40 mmol/N,N-diciklohexil-amint és 71 mg

/0,20 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva 21 mg várt vegyületet kapunk.

NMR [80% CFC₃/20% CD₃OD]: delta 7,35 /s, 10/; 7,20 /m, 10/;
5,15 /s, 4/; 4,25 /d, 2/; 4,10 /m, 1/;
3,90 /d, 1/; 3,15 /m, 1/; 2,80 /m, 5/;
1,45 /m, 4/; 0,8 /m, 6/.

3. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di-{N-[2/S/-N-/kinolin-
-2-il-karbonil/-amino-3-ciano-propanoi]-7-amino} -3,4-cisz-
-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő. 163 mg /0,605 mmol/ 2/S/-N-/kinolin-2-il-karbonil/-amino-3-ciano-propán-savat, 8,1 mg /0,06 mmol/ HOBT·H₂O-t, 67 ul /0,60 mmol/ NMM-et és 268 mg /0,605 mmol/ BOP-ot, 61 ul /0,30 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 53 mg /0,15 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva 32 mg diasztereomer keveréket kapunk. A diasztereomereket fordított fázisu nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával /HPLC/ szétválasztva /eluens: acetonitril/metanol/0,36% ecetsavat tartalmazó víz, 1:1:1/ 7 mg várt vegyületet kapunk.

NMR [80% CDCl₃/20%CD₃OD]: delta 8,20 /m, 6/; 7,75 /m, 6/;
7,0 /m, 10/; 4,75 /m, 2/; 4,25 /m, 2/;
3,0 /m, 8/.

MS: m/e 785 /M⁺ +1/.

4. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- { N-2/S/-N-/kinolin-
-2-il-metoxi/-karbonil/-amino-3-metil-butanoil7-amino } -
-3,4-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő. 231 mg /0,762 mmol/ 2/S/-N-2/kinolin-2-il-metoxi/-karbonil7-amino-3-metil-butánsavat, 11 mg /0,076 mmol/ HOBT·H₂O-t, 92 ul /0,84 mmol/ NMM-et és 337 mg /0,762 mmol/ BOP-ot, 76 ul /0,38 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 66 mg /0,19 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva 70 mg nyers-terméket kapunk. E keveréket fordított fázisu HPLC-vel tisztítva 35% acetonitril/35% metanol/0,5% ecetsavat tartalmazó 30% viz 7 mg anyagot kapunk, melynek 92%-át a várt termék alkotja.

NMR 80% CDCl₃/20% CD₃OD: delta 8,05 /m, 2/; 7,72 /m, 2/;
7,45 /m, 2/; 7,10 /m, 10/; 5,35 /s, 4/;
4,15 /m, 2/; 3,95 /m, 2/; 3,10 /d, 1/;
2,80 /m, 5/; 2,0 /m, 2/; 0,8 /m, 12/.

5. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di { -N-2/S/-N-/benzil-
-oxi-karbonil/-amino-3-karbamoil-propanoil7-amino } -3,4-
-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő. 218 mg /0,818 mmol/ 2/S/-N-/benzil-oxi-karbonil/-amino-3-karbamoil-propánsavat, 12 mg /0,082 mmol/ HOBT·H₂O-t, 104 ul /0,818 mmol/ NMM-et és 362 mg /0,818 mmol/ BOP-ot, 80 ul /0,40 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 71 mg /0,20 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva 7 mg anyagot kapunk, melynek 80-85%-át a várt vegyület képezi.

6. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- } N-2/S/-N-benzil-
-oxi-karbonil/-amino-3-ciano-propanoi17-amino } -3,4-cisz-
-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 137 mg /0,552 mmol/ 2/S/-N-/benzil-oxi-karbonil/-amino-3-ciano-propánsavat, 8 mg /0,06 mmol/ HOBT·H₂O-t, 61 ul /0,552 mmol/ NMM-et és 244 mg /0,552 mmol/ BOP-ot, 55 ul /0,28 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 49 mg /0,14 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A kapott anyagot fordított fázisu HPLC-vel [32,5% acetonitril/32,5% metanol/0,2% ammónium-acetátot tartalmazó 35% viz] tisztítva 38 mg várt terméket kapunk.

NMR [90% CDCl₃/10% D₂O]: delta 7,10 /m, 20/; 5,10 /s, 4/;
4,58 /m, 1/; 4,40 /m, 1/; 4,25 /m, 1/;
4,10 /m, 2/; 3,22 /m, 1/; 2,80 /m, 8/.

MS: m/e 743 /M⁺ +1/.

Elemanalízis a C₄₂H₄₂N₆O₇ képlet alapján:

számított:	C: 67,91	H: 5,70	N: 11,31;
talált:	C: 68,02	H: 5,84	N: 11,06%.

7. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di } -N-2/S/-N-/benzil-
-oxi-karbonil/-amino-3-pirazol-1-il-propanoil7-amino } -
-3,4-cisz-epoxi-hexán

A címben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 250 ml /0,901 mmol/ 2/S/-N-/benzil-oxi-karbonil/-amino-3-pirazol-1-il-propánsavat, 12 mg /0,09 mmol/ HOBT·H₂O-t, 100 ul /0,901 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 80 mg /0,22 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A kapott anyagot fordított fázisu HPLC-vel 37,5% acetonitril/37,5% metanol/0,5% ammónium-aceátot tartalmazó 25% viz7 tisztítva a várt termékhez jutunk.

8. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di } -N-2/S/-N-/pirid-2-
-il-metoxi-karbonil/-amino-3-metil-butanoil7-amino } -3,4-
-cisz-epoxi-hexán

A címben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő. 328 mg /1,31

mmol/ 2/S/-N-/pirid-2-il-metoxi-karbonil/-amino-3-metil-
-butánsavat, 17,6 mg /0,13 mmol/ HOBT.H₂O-t, 143 ul /1,30
mmol/ NMM-et és 575 mg /1,30 mmol BOP-ot, 124 ul /0,619 mmol/
N,N-diciklohexil-amint és 110 mg /0,310 mmol/ 1G. preparálás
szerinti köztiterméket használva 195 mg nyersterméket kapunk.
Az anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva 30% aceto-
nitril/25% metanol/0,0% ammónium-acetátot tartalmazó 45% víz
95 mg várt terméket kapunk.

NMR 80% DMSO-d₆/20% D₂O: delta 8,42 /s, 1/; 7,72 /m, 1/;
7,25 /m, 2/; 7,05 /m, 10/; 5,02 /m, 4/;
4,0 /m, 2/; 3,75 /m, 2/; 3,15 /d, 1/;
2,70 /m, 5/; 1,85 /m, 2/; 0,7 /m, 12/.

MS: m/e 751 /M⁺ +1/.

Elemanalizis a C₄₂H₅₀N₆O₇ képlet alapján:

számított:	C: 67,18	H: 6,71	N: 11,19;
talált:	C: 67,39	H: 6,87	N: 11,92%.

9. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di } -N-2/S/-N-/benzil-
-oxi-karbonil/-amino-3-imidazol-4-il-propanoil7-amino } -
-3,4-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet lényegében az 1.
példában részletezett eljárással állitjuk elő 248 mg /0,856
mmol/ 2-N-/benzil-oxi-karbonil/-amino-3-imidazol-4-il-propán-
savat, 12 mg /0,085 mmol/ HOBT.H₂O-t, 94 ul /0,86 mmol/

NMM-et és 378 mg /0,856 mmol BOP-ot, 87 μ l /0,438 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 76 mg /0,214 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva [35% acetonitril/35% metanol/0,3% ammónium-acetátot tartalmazó 30% víz] 19 mg várt terméket kapunk.

NMR [80% DMSO- d_6 /20% D_2O]: δ 7,50 /s, 2/; 7,10 /m, 20/;
6,68 /s, 2/; 4,95 /s, 4/; 4,05 /m, 4/;
3,20 /m, 1/; 2,60 /m, 8/.

10. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di-[N-{2/S/-N-[kinolin-2-il-metoxi/-karbonil]-amino-butanoil}-amino]-3,4-cisz-epoxi-hexán

A címben megadott vegyületet lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 33 mg /1,154 mmol/ 2/S/-N-[kinolin-2-il-metoxi/-karbonil]-amino-bután-savat, 16 mg /0,12 mmol/ HOBT $\cdot H_2O$ -t, 128 μ l /1,16 mmol/ NMM-et és 510 mg /1,15 mmol/ BOP-ot, 112 μ l /0,563 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 100 mg /0,282 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva [45% acetonitril/35% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 20% víz] 75 mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,25 /m, 2/; 7,90 /m, 2/; 7,80 /m, 2/;
 7,70 /m, 2/; 7,50 /m, 4/; 7,10 /m, 10/;
 5,3 /m, 4/; 4,2 /m, 3/; 4,0 /m, 2/;
 3,22 /m, 1/; 2,80 /m, 4/; 1,65 /m, 2/;
 1,55 /m, 2/; 0,85 /m, 6/.

MS: m/e 823 /M⁺ +1/.

Elemenanalízis a C₄₈H₅₀N₆O₇ képlet alapján:

számított:	C: 70,05	H: 6,12	N: 10,21;
talált:	C: 69,85	H: 6,14	N: 10,37%.

11. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right]$ - $\left\{ \begin{array}{c} 2/S/-\text{N-}/\text{benzil-} \\ \text{-oxi-karbonil-}/\text{-amino-3-metil-tio-propanoil} \end{array} \right\}$ -amino-7-3,4-
-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 318 mg /1,18 mmol/ 2/S/-N-/benzil-oxi-karbonil/-amino-3-metil-tio-propán-savat, 16 mg /0,12 mmol/ HOBT·H₂O-t, 132 ul /1,2 mmol/ NMM-et és 523 mg /1,18 mmol/ BOP-ot, 0,112 ml /0,563 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 100 mg /0,282 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva $\left[\begin{array}{c} 40\% \\ 35\% \end{array} \right]$ acetonitril/35% metanol/0,2% ammónium-acetátot tartalmazó 25% viz $\left[\begin{array}{c} 7 \\ 27 \end{array} \right]$ mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 7,30 /m, 10/; 7,15 /m, 10/; 5,08 /s, 4/;
 4,45 /m, 1/; 4,25 /m, 2/; 4,15 /m, 1/;
 4,0 /m, 1/; 3,25 /m, 1/; 2,70 /m, 8/;
 2,02 /s, 6/.

MS: m/e 784 /M⁺/.

12. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di-N- { 2/S/-N-/benzil-
 -oxi-karbonil/-amino-4-karbamoil-butanoil } -amino-7-3,4-
-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet akapvetően az 1. példában részletezett eljárással állitjuk elő 331 mg /1,18 mmol/ 2/S/-N-/benzil-oxi-karbonil/-amino-4-karbamoil-butánsavat, 16 mg /0,12 mmol/ HOBT·H₂O-t, 132 ul /1,2 mmol/ NMM-et és 523 mg /1,18 mmol/ BOP-ot, 0,112 ml /0,563 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 100 mg /0,282 mmol/ 1G. preparálás szerint kapott köztiterméket használva. A kapott anyagot fordított fázisu kromatográfiával tisztitva /32,5% acetonitril/32,5% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 35% viz/ 28 mg várt terméket kapunk.

NMR /CF₃OD/: delta 7,2 /m, 20/; 5,10 /s, 4/; 4,30 /m, 1/;
 4,10 /m, 3/; 3,18 /d, 1/; 2,80 /m, 5/;
 2,2 /m, 4/; 1,90 /m, 4/;

MS: m/e 807 /M⁺ +1/.

Elemanalizis a $C_{44}H_{50}N_6O_9$ képlet alapján:

számított: C: 65,49 H: 6,25 N: 10,41;

talált: C: 65,25 H: 6,30 N: 10,21%.

13. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\overline{N}$ - { 2/S/-N-pirid-2-
-il-metoxi-karbonil/-amino-4-metil-pentanoil } -amino-7-3,4-
-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 315 mg /1,18 mmol/ 2/S/-N-/pirid-2-il-metoxi-karbonil/-amino-4-metil-pentánsavat, 16 mg /0,12 mmol/ HOBT. H_2O -t, 0,132 ml /1,2 mmol/ NMM-et és 523 mg /1,18 BOP-ot, 0,112 ml /0,563 mmol/ N,N-diciklohexil-amit és 100 mg /0,282 mmol/ 1G. preparálás szerint kapott köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva [32,5% acetonitril/32,5% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 35% víz] 76 mg várt terméket kapunk.

NMR / CD_3OD /: delta 8,4 /s, 2/; 7,75 /m, 2/; 7,40 /m, 4/;
7,25 /m, 4/; 7,10 /m, 10/; 5,10 /s, 4/;
4,10 /m, 4/; 4,00 /d, 1/; 3,25 /d, 1/;
2,80 /m, 4/; 1,4 /m, 4/; 0,8 /m, 12/.

MS: m/e 778 / M^+ /.

Elemanalizis a $C_{44}H_{54}N_6O_7$ képlet alapján:

számított: C: 67,85 H: 6,99 N: 10,79;

talált: C: 67,60 H: 6,93 N: 10,76%.

14. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\{N-\{2/S/-N-/benzil-$
 $-oxi-karbonil/-amino-3/S/-metil-propanoil\}-amino-7-3,4-$
 $-cisz-epoxi-kexán$

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő. 306 mg /1,15 mmol/ 2/S/-N-benzil-oxi-karbonil/-amino-3/S/-metil-pentánsavat, 16 mg /0,12 mmol/ HOBT·H₂O-t, 128 ul /1,16 mmol/ NMM-et és 510 mg /1,154 mmol/ BOP-ot, 112 ul /0,563 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 100 mg /0,282 mmol/ 1G. preparálás szerint előállított köztiterméket használva sárgásbarna szilárd anyagot kapunk. Az anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva /45% acetonitril/35% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 20% víz/ 46 mg várt vegyületet kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 7,35 /m, 10/; 7,15 /s, 10/; 5,10 /s, 4/;
 4,2 /m, 3/; 4,0 /q, 1/; 3,92 /d, 1/;
 3,22 /m, 1/; 2,80 /m, 4/; 1,75 /m, 2/;
 1,45 /m, 2/; 1,1 /m, 2/; 0,8 /m, 12/.

MS: m/e 777 /M⁺ +1/.

Elemanalízis a C₄₆H₅₆N₄O₇ képlet alapján:

számított:	C: 71,11	H: 7,26	N: 7,21;
talált:	C: 70,84	H: 7,36	N: 7,29%.

15. példa

1,6-Difenil-2/S/,5S/-di- $\left[N-\left\{ 2/S/-N-\left[\right] / \text{kinolin-2-il-} \right. \right.$
 $\left. \left. \text{-metoxi/-karbonil} \right] \right]$ -amino-3/S/-metil-pentanoil } -amino- $\left[\right]$ -
-3,4-cisz-epoxi-hexán

A címben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 365 mg /1,15 mmol/ 2/S/-N- $\left[\right]$ /kinolin-2-il-metoxi/-karbonil- $\left[\right]$ -amino-3/S/-metil-pentánsavat, 16 mg /0,12 mmol/ HOBT.H₂O-t, 0,128 ml /1,16 mmol/ NMM-et és 510 mg /1,154 mmol/ BOP-t, 112 μ l /0,563 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 100 mg /0,282 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva $\left[45\% \right]$ acetonitril/30% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 20% víz $\left[7 \right]$ 90 mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,25 /d, 2/; 7,95 /d, 2/; 7,85 /d, 2/;
 7,70 /m, 2/; 7,55 /m, 4/; 7,10 /m, 10/;
 5,35 /m, 4/; 4,25 /m, 2/; 4,20 /d, 1/;
 4,0 /m, 2/; 3,22 /m, 1/; 2,80 /m, 4/;
 1,8 /m, 2/; 1,5 /m, 1/; 1,3 /m, 1/;
 1,1 /m, 2/; 0,8 /m, 12/.

MS: m/e 879 /M⁺ +1/.

Elemanalízis a C₅₂H₅₈N₆O₇ képlet alapján:

számított:	C: 71,05	H: 6,65	N: 9,56;
talált:	C: 71,05	H: 6,70	N: 9,75%.

16. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\angle$ N- { $\angle$ N-/metil/-N-
 -/pirid-2-il-etil/-amino7-karbonil } -amino-3-metil-butanoil } -
 -amino7-3,4-cisz-epoxi-hexán

A címben megadott vegyület lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 522 mg /1,87 mmol/ 2/S/-N- $\angle$ {N-/metil/-N-/pirid-2-il-etil/-amino } -karbonil7-
 -amino-3-metil-butánsavat, 16 mg /0,115 mmol/ HOBT.H₂O-t,
 0,207 ml /1,88 mmol/ NMM-et és 825 mg /1,87 mmol/ BPO-ot,
 183 μ l /0,919 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 162 mg /0,455
 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A
 képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva
 $\angle$ 45% acetonitril/20% metanol/0,4% ammónium-acetátot tartalmazó
 35% viz7 42 mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,42 /m, 2/; 7,70 /m, 2/; 7,20 /m, 14/;
 4,22 /m, 3/; 4,0 /q, 1/; 3,85 /d, 1/;
 3,6 /m, 4/; 3,22 /m, 1/; 2,95 /m, 4/;
 2,82 /s, 6/; 2,80 /m, 4/; 1,95 /m, 2/;
 0,8 /m, 12/.

17. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\angle$ N- { 2/S/-N- $\angle$ /8-fluor-kinolin-
 -2-il-metoxi/-karbonil7-amino-3-metil-butanoil } -amino7-
 -3,4-cisz-epoxi-hexán

A címben megadott vegyületet lényegében az 1.

példában részletezett eljárással állítjuk elő 286 mg /0,892 mmol/ 2/S/-N- $\lceil$ /8-fluor-kinolin-2-il-metoxi/-karbonil7-amino-3-metil-butánsavat, 12 mg /0,089 mmol/ HOBT $\cdot$ H₂O-t, 0,100 ml /1,89 mmol/ NMM-et és 395 /0,892 mmol/ BOP-ot, 87 μ l /0,44 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 78 mg /0,22 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva $\lceil$ 35% acetonitril/35% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 30% viz7 34 mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,25 /d, 2/; 7,60 /m, 4/; 7,45 /m, 4/;
7,10 /m, 10/; 5,35 /m, 4/; 4,25 /m, 2/;
4,15 /d, 1/; 4,05 /m, 1/; 3,95 /m, 1/;
3,25 /m, 1/; 2,80 /m, 4/; 2,0 /m, 2/;
0,85 /m, 12/.

MS: m/e 888 /M⁺ +2/.

18. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\lceil$ N- $\{$ 2/S/-N- $\{$ $\lceil$ N-
-/metil/-N-/kinolin-2-il-metil/-amino7-karbonil $\}$ -amino-
-butanoil $\}$ -amino7-3,4-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 187 mg /0,62 mmol/ 2/S/-N- $\lceil$ $\{$ N-/metil/-N-/kinolin-2-il-metil/-amino $\}$ -
-karbamoil7-amino-butánsavat, 9 mg /0,06 mmol/ HOBT $\cdot$ H₂O-t, 70 μ l /0,620 mmol/ NMM-et és 274 mg /0,620 mmol/ BOP-ot,

71 μ l /0,355 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 63 mg /0,18 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva /50% acetonitrilo/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 30% víz⁷ 50 mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,25 /dd, 2/; 7,95 /m, 2/; 7,85 /m, 2/;
7,70 /m, 2/; 7,55 /t, 2/; 7,40 /dd, 2/;
7,15 /m, 10/; 4,80 /ABX, 4/;
4,35 /m, 2/; 4,15 /m, 2/; 4,0 /m, 1/;
3,25 /m, 1/; 3,02 /s, 3/; 2,97 /s, 3/;
2,80 /m, 4/; 1,7 /m, 4/; 0,85 /m, 6/;

MS: m/e 849 /M⁺ +1/.

19. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right] \left\{ \begin{array}{c} 2/S/-\text{N} \end{array} \right\} \left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right] \text{-metil/-} \\ \text{-N-/kinolin-2-il-metil/-amino-7-karbonil} \left\{ \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right\} \text{-amino-3/S/-metil-} \\ \text{-pentanoil} \left\{ \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right\} \text{-amino-7-3,4-cisz-epoxi-pentán}$

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 232 mg /0,704 mmol/ 2/S/-N- $\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right] \left\{ \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right\} \text{-metil/-N-/kinolin-2-il-metil/-amino-7-karbonil} \left\{ \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right\} \text{-amino-3/S/-metil-pentánsavat, 10 mg /0,070 mmol/ HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O-t, 78 } \mu\text{l /0,70 mmol/ NMM-et és 312 mg /0,704 mmol/ BOP-ot, 80 } \mu\text{l /0,40 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 72 mg /0,201 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva$

50% acetonitril/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 30% vizű a várt termékhez jutunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,25 /dd, 2/; 7,95 /m, 2/; 7,85 /d, 2/;
 7,70 /m, 2/; 7,55 /t, 2/; 7,40 /d, 2/;
 7,15 /m, 10/; 4,75 /ABX, 4/; 4,38 /d, 1/;
 4,28 /t, 1/; 4,20 /m, 1/; 4,0 /m, 2/;
 3,25 /m, 1/; 3,02 /s, 6/; 2,75 /m, 4/;
 1,78 /m, 2/; 1,05-1,45 /m, 4/; 0,75
 /m, 12/.

MS: m/e 906 /M⁺ +2/.

20. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di-N- { 2/S/-N-/benzil-
 -oxi-karbonil/-amino } -propanoil-7-amino-3,4-cisz-epoxi-
 -hexán

A címben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 94 mg /0,42 mmol/ 2/S/-N-/benzil-oxi-karbonil/-amino-propánsavat, 6 mg /0,04 mmol/ HOBT·2H₂O-t, 46 ul /0,42 mmol/ NMM-et és 187 mg /0,42 mmol/ BOP-ot, 56 ul /0,28 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 50 mg /0,14 mmol/ lG. preparálás szerinti közti-terméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva 50% acetonitril/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 30% vizű 15 mg várt vegyületet kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 7,30 /m, 10/; 7,10 /m, 10/; 5,05 /s, 4/;
 4,30 /m, 1/; 4,20 /m, 1/; 4,1 /m, 2/;
 3,95 /m, 1/; 3,20 /m, 1/; 2,75 /m, 4/;
 1,22 /m, 6/.

MS: m/e 694 /M⁺ +2/.

21.- példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\angle$ N- $\{$ 2/S/-N- $\{$ $\angle$ N-/metil/-
 -N-/kinolin-2-il-metil/-amino $\}^7$ -karbonil $\}^7$ -amino-pentanoil $\}^7$ -
-amino $\}^7$ -3,4-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 90 mg /0,28 mmol/ 2/S/-N- $\angle$ $\{$ N-/metil/-N-kinolin-2-il-metil/-amino $\}^7$ -
 -karbonil $\}^7$ -amino-pentánsavat, 4 mg /0,03 mmol/ HOBT·H₂O-t, 32 ul /0,28 mmol/ NMM-et és 126 mg /0,285 mmol/ BOP-ot, 41 ul /0,20 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 36,2 mg /0,102 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva 32 mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,25 /dd, 2/; 7,95 /m, 2/; 7,85 /m, 2/;
 7,70 /m, 2/; 7,52 /t, 2/; 7,40 /dd, 2/;
 7,15 /m, 10/; 4,75 /ABX, 4/;
 4,42 /m, 1/; 4,30 /m, 1/; 4,18 /m, 2/;
 3,97 /m, 1/; 3,25 /m, 1/; 3,03 /s, 3/;
 2,98 /s, 3/; 2,78 /m, 4/; 1,65 /m, 4/;
 1,25 /m, 4/; 0,85 /m, 6/.

MS: m/e 878 /M⁺ +2/.

22. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\left[\begin{array}{l} \text{N-} \{ 2/S/\text{-N-} \{ \text{N-/metil/-} \\ \text{-N-/kinolin-2-il-metil/-amino-7-karbonil} \} \text{-amino-hexanoil} \} \text{-} \\ \text{-amino-7-3,4-cisz-epoxi-hexán} \end{array} \right]$

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 130 mg /0,394 mmol/ 2/S/-N- $\left[\begin{array}{l} \text{N-/metil/-N-/kinolin-2-il-metil/-amino} \} \text{-} \\ \text{-karbonil-7-amino-hexánsavat, 5,3 mg /0,039 mmol/ HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O-t,} \\ 45 \text{ ul /0,39 mmol/ NMM-et és 175 mg /0,394 mmol/ BOP-ot, 45 ul} \\ \text{/0,20 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 40 mg 1G. preparálás} \\ \text{szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordít-} \\ \text{tott fázisu HPLC-vel tisztítva } \left[\begin{array}{l} 50\% \text{ acetonitril/20\% metanol/} \\ 0,5\% \text{ ammónium-acetátot tartalmazó 30\% víz} \end{array} \right]$ 45 mg várt ter-
méket kapunk.

¹H-NMR /CD₃OD/: delta 8,25 /dd, 2/; 7,95 /m, 2/; 7,85 /dd, 2/; 7,70 /m, 2/; 7,55 /t, 2/; 7,40 /dd, 2/; 7,15 /m, 10/; 4,75 /ABX, 4/; 4,40 /m, 1/; 4,25 /m, 1/; 4,15 /m, 2/; 3,95 /m, 1/; 3,25 /m, 1/; 3,05 /s, 3/; 3,0 /s, 3/; 2,80 /m, 4/; 1,60 /m, 4/; 1,20 /m, 8/; 0,82 /m, 6/.

MS: m/e 906 /M⁺ +2/.

23. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- N - { 2/S/-N-/pirid-3-
-il-metoxi-karbonil/-amino-3,3-dimetil-butanoil } -amino-7-
-3,4-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 214,9 mg /0,807 mmol/ 2/S/-N-/pirid-3-il-metoxi-karbonil/-amino-3,3-dimetil-butánsavat, 11,2 mg /0,0829 mmol/ HOBT. H_2O -t, 100 ul /0,909 mmol/ NMM-et és 344,0 mg /0,778 mmol/ BOP-ot, 80 ul /0,40 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 69,1 mg /0,194 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva [50% acetonitril/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 30% víz] négy diasztereomer keverékéhez jutunk.

NMR / CD_3OD /: delta 8,57 /br.s, 2/; 8,47 /m, 2/; 7,84 /d, 2/;
7,42 /m, 2/; 6,96-7,27 /m, 10/; 5,15
/AB, 4/; 4,14-4,24 /m, 2/; 3,89 /br.s, 1/;
3,25 /m, 1/; 3,07 /m, 2/; 2,61-2,97 /m, 4/;
0,90 /m, 18/.

MS: m/e 780 / M^+ +2/.

24. példa

1,6-difenil-2/S/,5/S/-di- N -{ 2/S/-N-{ N -metil/-N-
-/pirid-2-il-metil/-amino-7-karbonil } -amino-3/S/-metil-
-pentanoil } -amino-7-3,4-cisz-epoxi-hexán

A címben megadott vegyületet lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 142,0 mg /0,508 mmol/ 2/S/-N- N -{ N -metil/-N-/pirid-2-il-metil/-amino } -karbonil-7-amino-3/S/-metil-pentánsavat, 7,5 mg /0,056 mmol/ HOBT $\cdot$ H₂O-t, 60 μ l /0,55 mmol/ NMM-et és 243,8 mg /0,551 mmol/ BOP-ot, 63 μ l /0,32 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 52,5 mg /0,148 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva /40% acetonitril/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 40% vizű 10,9 mg várt vegyületet kapunk.

NMR /CD₃OD/: 8,47 /br.s, 2/; 7,76 /m, 2/; 7,03-7,33 /m, 14/;
4,46-4,64 /m, 4/; 4,13-4,39 /m, 3/; 4,04 /q, 2/;
3,25 /s, 1/; 2,98 /s, 6/; 2,67-2,98 /m, 4/;
1,88 /m, 2/; 1,43 /m, 2/; 1,10 /m, 2/; 0,84
/m, 12/.

MS: m/e 807 /M⁺ +3/.

25. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- N -{ 2/S/-N-/pirid-2-
-il-metoxi-karbonil/-amino } -hexanoil-7-amino-3,4-cisz-epoxi-
-hexán

A címben megadott vegyületet lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 136,7 mg /0,513 mmol/ 2/S/-N-/pirid-2-il-metoxi-karbonil/-amino-hexánsavat, 10,4 mg /0,0770 mmol/ HOBT·H₂O-t, 0,060 ml /0,55 mmol/ NMM-et és 242,8 mg /0,549 mmol/ BOP-ot, 62 ul /0,311 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 51,4 mg /0,145 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva [50% acetonitril/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 30% víz] 24,5 mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,47 /m, 2/; 7,81 /m, 2/; 7,02-7,53 /m, 14/; 5,18 /AB, 4/; 4,22 /m, 3/; 4,00 /m, 2/; 3,25 /m, 1/; 2,70-2,94 /m, 4/; 1,05-1,73 /m, 12/; 0,90 /m, 6/.

MS: m/e 780 /M⁺ +2/.

26. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di-[N- { 2/S/-N-kinolin-2-il-karbonil/-amino-3-metil-butanoil } -amino]-3,4-cisz-epoxi-hexán

A címben megadott vegyületet lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 223 mg /0,818 mmol/ 2/S/-N-/kinolin-2-il-karbonil/-amino-3-metil-bután-savat, 11,1 mg /0,0818 mmol/ HOBT·H₂O-t, 0,080 ml /0,82 mmol/ NMM-et és 362 mg /0,818 mmol/ BOP-ot, 73 ul /0,31 mmol/

diizopropil-etil-amint és 125 mg /0,20 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztitermék p-toluolszulfonát sóját használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva /45% acetonitril/35% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 20% víz/ 10 mg anyagot kapunk, amely 84% várt terméket tartalmaz.

NMR /CD₃OD/: delta 8,15 /m, 2/; 7,70 /m, 6/; 7,0 /m, 10/;
4,45 /m, 1/; 4,25 /m, 2/; 4,05 /m, 1/;
3,2 /dd, 1/; 2,8 /m, 5/; 2,15 /m, 1/;
2,05 /m, 1/; 0,9 /m, 12/.

MS: m/e 791 /M⁺ +1/.

27. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\left[\text{N} - \left\{ 2/S/ - \left\{ \text{N} - \left[\text{N} - \right. \right. \right. \right.$
- /metil/ - N/ - kinolin-2-il-metil/ - amino/7-karbonil/ } - amino-3-
-ciano-propanoil/ } - amino/7-3,4-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 165 mg /0,528 mmol/ 2/S/-N- $\left[\text{N} - \left\{ \text{N} - \left\{ \text{N} - \left[\text{N} - \right. \right. \right. \right.$ - /metil/ - N/ - kinolin-2-il-metil/ - amino/7-karbonil/7-amino-3-ciano-butánsavat, 10 mg /0,053 mmol/ HOBT·H₂O-t, 0,060 ml /0,53 mmol/ NMM-et és 234 mg /0,528 mmol/ BOP-ot, 73 ul /0,37 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 65 mg /0,18 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva /50% acetonitril/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartal-

mazó 30% vizű 49 mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,28 /d, 2/; 8,0 /d, 2/; 7,88 /t, 2/;
7,72 /t, 2/; 7,57 /m, 2/; 7,43 /t, 2/;
7,18 /m, 10/; 4,70 /m, 5/; 4,20 /m, 3/;
3,10 /d, 2/; 3,00 /s, 3/; 2,97 /s, 3/;
2,85 /m, 8/.

MS: m/e 872 /M⁺ +2/.

28. példa

1,6-Difenil-2/S/,5 /S/-di-N- $\left\{ \begin{array}{l} 2/S/-N- \left\{ \begin{array}{l} N-/metil/- \\ -N-/pirid-2-il-metil/-amino \end{array} \right\} - \\ -karbonil \end{array} \right\} -$
-amino-butanoil } -
-amino-3,4-cisz-epoxi-hexán

A címben megadott vegyület^{et} alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 145,8 mg /0,580 mmol/ 2/S/-N- $\left\{ \begin{array}{l} N-/metil/-N-/pirid-2-il-metil/-amino \end{array} \right\} -$
-karbonil-7-amino-butánsavat, 17,0 mg /0,126 mmol/ HOBT·H₂O-t, 73,0 ul /0,664 mmol/ NMM-et és 281,4 mg /0,636 mmol/ BOP-ot, 0,060 ml /0,30 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 99,7 mg /0,281 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva /35% acetonitril/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 45% vizű fehér szilárd anyagot kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 8,50 /d, 2/; 7,67 /m, 2/; 7,02-7,31 /m, 15/; 6,78 /d, 1/; 6,03 /m, 1/; 5,98 /m, 1/; 4,34-4,60 /m, 4/; 4,24 /t, 1/; 3,95-4,19 /m, 3/; 3,74 /s, 1/; 3,27 /s, 1/; 2,72-3,05 /m, 10/; 1,83 /m, 2/; 1,67 /m, 2/; 0,89 /t, 6/.

MS: m/e 749 /M⁺ +1/.

29. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\overline{N}$ - { 2/S/-N-/6-metil-
-pirid-2-il-metoxi-karbonil/-amino-3-metil-butanoil } -
-amino-7-3,4-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárás szerint állítjuk elő 126,2 mg /0,474 mmol/ 2/S/-N-/6-metil-pirid-2-il-metoxi-karbonil/-amino-3-metil-butánsavat, 5,4 mg /0,040 mmol/ HOBT·H₂O-t, 0,060 ml /0,55 mmol/ NMM-et és 229,6 mg /0,519 mmol/ BOP-ot, 95 ul /0,48 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 73,2 mg /0,206 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva [35% acetonitril/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 45% viz] 36 mg várt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

NMR /CDCl₃/: delta 7,66 /t, 2/; 7,03-7,51 /m, 14/; 5,12 /m, 4/; 3,86-4,21 /m, 5/; 3,26 /m, 1/;

2,64-2,95 /m, 4/; 2,50 /s, 6/; 2,00
/m, 2/; 0,82 /m, 12/.

MS: m/e 780 /M⁺ +2/.

30. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di-~~E~~- { 2/S/-N-/kinolin-
-2-il-metoxi/-karbonil } -amino-3,3-dimetil-butanoil-7-amino-
-3,4-cisz-epoxi-hexán

A címben megadott vegyületet lényegében az 1.
példában részletezett eljárással állítjuk elő 138,9 mg
/0,439 mmol/ 2/S/-N-/kinolin-2-il-metoxi/-karbonil-7-amino-
-3,3-dimetil-butánsavat, 4,8 mg /0,036 mmol/ HOBT·H₂O-t,
54,5 ul /0,496 mmol/ NMM-et és 212,0 mg /0,479 mmol/ BOP-ot,
86 ul /0,43 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 71,1 mg /0,200
mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A
képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva /50%
acetonitril/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó
30% viz/ 50 mg várt vegyületet kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,28 /d, 2/; 7,98 /d, 2/; 7,89 /d, 2/;
7,73 /t, 2/; 7,55 /m, 4/; 6,97-7,27
/m, 10/; 5,32 /m, 4/; 4,29 /m, 2/;
4,18 /s, 1/; 4,03 /m, 1/; 3,91 /s, 1/;
3,29 /m, 1/; 2,66-2,97 /m, 4/; 0,97
/s, 9/; 0,94 /s, 9/.

MS: m/e 879 /M⁺ +1/.

Elemanalizis a $C_{52}H_{58}N_6O_7$ képlet alapján:

számított: C: 71,04 H: 6,65 N: 9,56;

talált: C: 70,84 H: 6,57 N: 9,39%.

31. példa

1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- $\{N-\{2/S/-N-\{N-$
 $-/pirid-2-il-metil/-amino-7-karbonil\}-amino-3/S/-metil-$
 $-pentanoil\}-amino-7-3,4-cisz-epoxi-hexán$

A cimben megadott vegyületet lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 112,3 mg /0,423 mmol/ 2/S/-N- $\{N-/pirid-2-il-metil/-amino\}-karbonil-7-amino-3-metil-pentánsavat$, 6,5 mg /0,048 mmol/ HOBT $\cdot$ H₂O-t, 0,060 ml /0,55 mmol/ NMM-et és 212,8 mg /0,481 mmol/ BOP-ot, 85 μ l /0,43 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 67,2 mg /0,189 mmol/ 1G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A kapott anyagot dietil-éterből átkristályosítva 69 mg várt termékhez jutunk.

NMR /DMSO-d₆/: delta 8,43 /s, 2/; 8,25 /d, 1/; 8,03 /d, 1/;
 7,72 /t, 2/; 6,94-7,31 /m, 14/;
 6,70 /m, 2/; 6,30 /m, 1/; 6,14 /d, 1/;
 4,32 /m, 3/; 3,87-4,09 /m, 4/;
 2,61-3,05 /m, 6/; 1,57 /m, 2/; 1,21
 /m, 2/; 0,91 /m, 2/; 0,58-0,79 /m, 12/.

MS: m/e 777 /M⁺ +1/.

32. példa

1,6-Dinaft-2-il-2/S/,5/S/-di- $\angle$ N- $\{$ 2/S/-N-
 $\angle$ N-/metil/-N-kinolin-2-il-metil/-amino7-karbonil $\}$ -
-amino-butanoil $\}$ -amino7-3,4-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 129,7 mg /0,430 mmol/ 2/S/-N- $\angle$ - $\{$ N-/metil/-N-/kinolin-2-il-metil/-amino $\}$ -karbonil7-amino-butánsavat, 5,1 mg /0,038 mmol/ HOBT $\cdot$ H₂O-t, 51 μ l /0,47 mmol/ NMM-et és 199,9 mg /0,452 mmol/ BOP-ot, 52,0 μ l /0,261 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 54,8 mg /0,120 mmol/ 2G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva $\angle$ 50% acetonitril/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 30% viz7 16 mg várt terméket kapunk.

NMR /CDCl₃/: delta 8,67 /m, 3/; 6,70-7,81 /m, 25/; 6,33 /m, 2/; 4,03-4,70 /m, 8/; 3,67 /m, 1/; 3,29 /m, 1/; 2,72-3,08 /m, 10/; 1,43-1,87 /m, 4/; 0,82 /m, 6/.

MS: m/e 948 /M⁺/.

Elemanalizis a C₅₈H₆₀N₈O₅ képlet alapján:

számított: C: 73,39 H: 6,37 N: 11,80;

talált: C: 73,15 H: 6,43 N: 11,60%.

33. példa

1,6-Dinaft-2-il-2/S/,5/S/-di- $\{ \text{N-} \{ 2/S/-\text{N-} \}$
 $\{ \text{N-}/\text{metil-}/\text{N-}/\text{pirid-2-il-metil-}/\text{amino-7-karbonil} \}$ -amino-
-3/S-/metil-pentanoil} -amino-7-3,4-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 136,8 mg /0,490 mmol/ 2/S/-N- $\{ \text{N-}/\text{metil-}/\text{N-}/\text{pirid-2-il-metil-}/\text{amino} \}$ -karbonil-7-amino-3-metil-pentánsavat, 5,6 mg /0,041 mmol/ HOBT.H₂O-t, 55 ul /0,50 mmol/ NMM-et és 237,1 mg /0,536 mmol/ BOP-ot, 55,0 ul /0,276 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 57,4 mg /0,126 mmol/ 2G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva 20% metanol/50% acetonitril/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 30% víz 40 mg várt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

NMR /CDCl₃/: delta 8,46 /d, 2/; 7,10-7,87 /m, 21/; 6,62 /d, 1/; 6,08 /m, 2/; 4,28-4,63 /m, 7/; 4,16 /s, 2/; 3,34 /s, 1/; 2,97 /m, 10/; 1,86 /m, 2/; 1,39 /m, 2/; 1,10 /m, 2/; 0,85 /m, 12/.

MS: m/e 904 /M⁺/.

Elemanalizis a C₅₄H₆₄N₈O₅ képlet alapján:

számított:	C: 71,66	H: 7,13	N: 12,38;
talált:	C: 71,48	H: 7,12	N: 12,08%.

34. példa

1,6-Dinaft-2-il-2/S/,5/S/-di- $\angle$ N- $\{$ 2/S/-N- $\{$ $\angle$ N-
 -/metil/-N-/pirid-2-il-metil/-amino7-karbonil $\}$ -amino-
-butanoil $\}$ -amino7-3,4-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 77,9 mg /0,310 mmol/ 2/S/-N- $\angle$ $\{$ N-/metil/-N-/pirid-2-il-metil/-amino $\}$ -karbonil7-amino-butánsavat, 5,2 mg /0,038 mmol/ HOBT $\cdot$ H₂O-t, 40 μ l /0,37 mmol/ NMM-et és 152,0 mg /0,344 mmol/ BOP-ot, 55,0 μ l /0,276 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 57,2 mg /0,126 mmol/ 2G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva $\angle$ 35% acetonitril/20% metanol/0,5 ammónium-acetátot tartalmazó 45% víz $\angle$ 13 mg várt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

NMR /CDCl₃/: delta 8,49 /m, 2/; 7,01-7,79 /m, 20/;
 6,85 /d, 1/; 6,56 /d, 1/; 5,96 /m, 2/;
 3,78-4,64 /m, 8/; 3,58 /s, 1/; 3,37
 /s, 1/; 2,71-3,12 /m, 10/; 1,43-1,89
 /m, 4/; 0,84 /m, 6/.

MS: m/e 850 /M⁺ +2/.

35. példa

1,6-Dinaft-2-il-tio-2/S/,5/S/-di- $\angle$ N- { 2/S/-N-
- { $\angle$ N-/metil/-N-/pirid-2-il-metil/-amino $\angle$ -karbonil } -
-amino-butanoil } -amino $\angle$ -3,4-cisz-epoxi-hexán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 58,4 mg /0,232 mmol/ 2/S/-N- $\angle$ {N-/metil/-N-pirid-2-il-metil/-amino $\angle$ -karbonil $\angle$ -amino-butánsavat, 4,5 mg /0,033 mmol/ HOBT $\cdot$ H₂O-t, 30 μ l /0,27 mmol/ NMM-et és 111,2 mg /0,251 mmol/ BOP-ot, 38,0 μ l /0,191 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 49,1 mg /0,0866 mmol/ 3G. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva $\angle$ 35% acetonitril/20% metanol/0,5 % ammónium-acetátot tartalmazó 45% viz $\angle$ 52,4 mg várt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

NMR /CDCl₃/: delta 8,48 /m, 2/; 8,13 /s, 1/; 7,96 /s, 1/;
6,55-7,83 /m, 20/; 6,28 /m, 1/; 6,14
/m, 1/; 4,36-4,69 /m, 4/; 4,25 /m, 2/;
3,75 /m, 1/; 3,52 /m, 3/; 3,18 /m, 2/;
3,07 /dd, 1/; 2,98 /m, 7/; 1,87 /m, 2/;
1,69 /m, 2/; 0,93 /t, 6/.

MS: m/e 912 /M⁺ +1/.

Elemanalízis a C₅₀H₅₆N₈O₅S₂ képlet alapján:

számított: C: 65,77 H: 6,18 N: 12,27;

talált: C: 65,75 H: 6,17 N: 12,03%.

36. példa

1,8-Difenil-3/S/,6/S/-di-[N-} 2/S/-N-/pirid-2-
 -il-metoxi-karbonil/-amino7-3-metil-butanoil} -amino7-4,5-
 -cisz-epoxi-oktán

A cimben megadott vegyületet lényegében az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 262 mg /1,04 mmol/ 2/S/-N-/pirid-2-il-metoxi-karbonil/-amino7-3-metil-butánsavat, 14 mg /0,10 mmol/ HOBT·H₂O-t, 115 ul /1,04 mmol/ NMM-et és 462 mg /1,04 mmol/ BOP-ot, 103 ul /0,522 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 100 mg /0,261 mmol/ 4. pre-parálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva /55% acetonitril/ 25% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 20% víz/ 101 mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,4 /s, 2/; 7,7 /t, 4/; 7,40 /m, 2/;
 7,10 /m, 10/; 5,18 /m, 4/; 3,90 /m, 4/;
 2,95 /m, 2/; 2,60 /m, 4/; 2,05 /m, 4/;
 1,75 /m, 2/; 0,95 /m, 12/.

MS: m/e 776 /M⁺/.

Elemanalizis a C₄₄H₅₄N₆O₇ képlet alapján:

számított : C: 67,85 H: 6,99 N: 10,79;

talált: C: 68,07 H: 7,05 N: 10,65%.

37. példa

1,10-Difenil-4/S/,7/S/-di- $\angle$ N- $\{$ 2/S/-N- $\{$ $\angle$ N-
 -/metil/-N-/pirid-2-il-metil/-amino $\underline{7}$ -karbonil $\}$ -amino-
-butanoil $\}$ -amino $\underline{7}$ -5,6-cisz-epoxi-dekán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1. példában részletezett eljárással állítjuk elő 128 mg /0,508 mmol/ 2/S/-N- $\angle$ {N-/metil/-N-/pirid-2-il-metil/-amino $\underline{7}$ -karbonil $\}$ -amino-butánsavat, 7 mg /0,05 mmol/ HOBT.H₂O-t, 60 ul /0,53 mmol/ NMM-et és 225 mg /0,508 mmol/ BOP-ot, 92 ul /0,46 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 95 mg /0,23 mmol/ 5. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött anyagot fordított fázisu HPLC-vel tisztítva $\angle$ 50% acetonitril/20% metanol/0,5% ammónium-acetátot tartalmazó 30% viz $\underline{7}$ 110 mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,45 /br,s, 2/; 7,75 /t, 2/; 7,25 /m, 4/; 7,13 /m, 10/; 4,55 /AB, 4/; 4,35 /m, 1/; 4,15 /m, 2/; 3,98 /m, 1/; 3,85 /m, 1/; 3,35 /m, 1/; 2,95 /s, 6/; 2,55 /m, 4/; 1,80 /m, 4/; 1,60 /m, 8/; 0,96 /m, 6/.

MS: m/e 806 /M⁺ +2/.

38. példa

1,10-Difenil-4/S/,7/S/-di- $\angle$ N- { 2/S/-N- { $\angle$ N-/metil/-N-
-/kinolin-2-il-metil/-amino7-karbonil } -amino-butanoil } -
-amino7-5,6-cisz-epoxi-dekán

A cimben megadott vegyületet alapvetően az 1.
példában részletezett eljárással állítjuk elő 145 mg /0,480
mmol/ 2/S/-N- $\angle$ { N-/metil/-N-/kinolin-2-il-metil/-amino } -
-karbonil7-amino-butánsavat, 6,5 mg /0,048 mmol/ HOBT.H₂O-t,
53 ul /0,48 mmol/ NMM-et és 212 mg /0,480 mmol/ BOP-ot,
87 ul /0,44 mmol/ N,N-diciklohexil-amint és 95 mg /0,23 mmol/
5. preparálás szerinti köztiterméket használva. A képződött
anyagot oszlopkromatográfiával tisztítva /eluens: etilacetát/
125 mg várt terméket kapunk.

NMR /CD₃OD/: delta 8,2 /m, 2/; 7,95 /m, 2/; 7,83 /m, 2/;
7,72 /t, 2/; 7,55 /t, 2/; 7,40 /d, 2/;
7,10 /m, 10/; 4,70 /m, 4/; 4,40 /t, 1/;
4,15 /m, 2/; 3,98 /m, 1/; 3,85 /m, 1/;
3,38 /m, 1/; 3,02 /s, 3/; 2,97 /s, 3/;
2,55 /m, 4/; 1,80 /m, 4/; 1,58 /m, 8/;
0,97 /t, 6/.

Mint említettük, a találmány szerinti vegyületek HIV-proteáz - a vírus komponens képződésével és szaporodásával kapcsolatos enzim - bénítására használhatók. A találmány egyik megvalósítását jelenti a HIV fertőzés kezelésére vagy megelőzésére szolgáló eljárás, melynek során a rászoruló főemlősnek hatásos mennyiségű /I/ általános képletű vegyületet vagy e vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sóját adjuk be. A találmány egy másik kivitelezését az AIDS kezelésére vagy megelőzésére szolgáló módszer képezi, mely szerint a rászoruló főemlősnek hatásos mennyiségű /I/ általános képletű vegyületet vagy e vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sóját adjuk be. A találmány további kivitelezését a HIV replikációjának gátlására szolgáló módszer képezi, mely szerint a HIV-vel fertőzött vagy HIV fertőzésre érzékeny sejteket valamely /I/ általános képletű vegyülettel vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójával kezelünk.

A "hatásos mennyiség" megjelölés a találmány szerinti vegyület azon mennyiségére vonatkozik, amely a HIV-proteáz közvetítette vírus komponens képződésének és szaporodásának gátlására alkalmas. A találmány szerinti eljárással történő HIV-proteáz bénítás a körülményeknek megfelelően terápiás vagy profilaktikus kezelésből áll. Terápiás vagy profilaktikus hatás eléréséhez a találmány szerinti vegyület sajátos dózisát természetesen az esettel kapcsolatos sajátos körülmények befolyásolják, így például az alkalmazott vegyület,

az alkalmazás utja, a kezelendő állapot és a kezelendő egyén. Egy jellemző napi dózis a hatóanyag mintegy 0,01 - 50 mg/test-súly-kg dózisszintjét jelenti. Általában előnyös napi dózis a mintegy 0,05-20 mg/kg, ideálisan a mintegy 0,1-10 mg/kg hatóanyag.

A vegyületek számos uton, például orális, rektális, transzdermális, szubkután, intravénás, intramuszkuláris és intranazális uton alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületeket előnyösen az alkalmazás előtt formuláljuk. Ezért a találmány egy másik megvalósítása gyógyszerkészítményre vonatkozik, mely egy /I/ általános képletű vegyület, vagy e vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sója hatásos mennyiségét tartalmazza gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy kötőanyaggal együtt.

Az ilyen készítményekben a hatóanyag a készítmény 0,1-99,9 tömeg%-át képezi. A "gyógyszerészetileg elfogadható" megjelölés azt jelenti, ^{hogy a} hordozó, hígító vagy kötőanyag összeegyeztethető a készítmény többi komponensével és nem ártalmas a betegre nézve.

E gyógyszerkészítmények jól ismert eljárásokkal, könnyen hozzáférhető komponensekből állíthatók elő. A találmány szerinti készítmények előállításakor a hatóanyagot általában elkeverjük a hordozóval, vagy hígítjuk a hordozóval, vagy abba bezárjuk kapszula, tok, papír vagy más "tartály" formájában. Ha a hordozó hígítóként szolgál, szilárd, fél-

szilárd vagy folyékony anyag lehet, amely a hatóanyag számára vivőanyagként, kötőanyagként vagy közegként szolgál. Így a készítmények tabletták, pirulák, porok, szögletes tabletták, tokok, elixírek, szuszpenziók, emulziók, oldatok, szirupok, aeroszolok /szilárd formában vagy folyékony közegben/, például mintegy 10 tömeg% hatóanyagot tartalmazó kenőcsök, lágy vagy kemény zselatinkapszulák, kupok, steril injiciálható oldatok, sterilen kiszerelt porok és hasonlóak lehetnek.

A következő készítményeket a találmány bemutatása céljából adjuk meg, így azok nem korlátozzák a találmány hatókörét. A "hatóanyag" megnevezés egy /I/ általános képzetű vegyületre vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójára vonatkozik.

1. készítmény

Kemény zselatinkapszulákat készítünk a következő komponensekből:

	Mennyiség
	<u>/mg/kapszula/</u>
Hatóanyag	250
Keményítő, szárított	200
Magnézium-sztearát	<u>10</u>
Összesen	460 mg

2. készítmény

Tablettát készítünk a következő komponensekből:

	Mennyiség
	<u>[mg/tabletta]</u>
Hatóanyag	250
Cellulóz, mikrokristályos	400
Szilícium-dioxid, elgőzöltetett	10
Sztearinsav	<u>5</u>
Összesen	665 mg

A komponenseket összekeverjük és egyenként 665 mg-os tablettákká sajtoljuk.

3. készítmény

Aeroszol oldatot készítünk a következő komponensekből:

	<u>Tömeg</u>
Hatóanyag	0,25
Metanol	25,75
"Propellant 22"	
/Klór-difluor-metán/	<u>70,00</u>
	100,00

A hatóanyagot elkeverjük metanollal és a keveréket hozzáadjuk a vivőgáz egy részéhez, lehütjük -30°C-ra és töltőkészülékbe visszük át. A kívánt mennyiséget rozda-

mentes tartályba töltjük és felhigitjuk a vivőgáz fennmaradt részével. Végül a tartályra szelepegységet erősítünk.

4. készítmény

Egyenként 60 mg hatóanyagot tartalmazó tablet-
tákat készítünk a következő komponensekből:

Hatóanyag	60 mg
Keményítő	45 mg
Mikrokristályos cellulóz	35 mg
Polivinilpirrolidon /10% vizes oldatként/	4 mg
Nátrium-karboxi-metil- keményítő	4,5 mg
Magnézium-sztearát	0,5 mg
Talkum	<u>1 mg</u>
Összesen	150 mg

A hatóanyagot, keményítőt és cellulózt 45 mesh szitán bocsátjuk át és alaposan összekeverjük. A polivinilpirrolidont tartalmazó vizes oldatot elkeverjük a kapott porral, és a keveréket 14 mesh szitán nyomjuk át. A kapott szemcséket 50°C-on megszárítjuk és 18 mesh szitán átszitáljuk. 60 mesh szitán előzőleg át bocsátott nátrium-karboxi-metil-keményítőt, magnézium-sztearátot és talkumot adunk a szemcsékhez, melyeket összekeverés után egyenként 150 mg-os tablettákká sajtolunk.

5. készítmény

Egyenként 80 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat készítünk:

Hatóanyag	80 mg
Keményítő	59 mg
Mikrokristályos cellulóz	59 mg
Magnézium-sztearát	<u>2 mg</u>
Összesen	200 mg

A hatóanyagot, cellulózt, keményítőt és magnézium-sztearátot összekeverjük, 45 mesh szitán átbocsátjuk és a keverék 200 mg mennyiségeit kemény zselatinkapszulákba töltjük.

6. készítmény

Egyenként 225 mg hatóanyagot tartalmazó kupokat készítünk:

Hatóanyag	225 mg
Telített zsírsavakat tartalmazó gliceridek	<u>2000 mg</u>
Összesen	2225 mg

A hatóanyagot 60 mesh szitán átszitáljuk és a minimális melegítés útján megolvasztott gliceridekben szuszpendáljuk. A keveréket 2 g névleges ürtartalmu kup öntőformába töltjük és lehűlni hagyjuk.

7. készítmény

5 ml dózisonként 50 mg hatóanyagot tartalmazó szuszpenziókat készítünk a következő komponensekből:

Hatóanyag	50 mg
Nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
Szirup	1,25 ml
Benzoesavoldat	0,10 ml
Zamatanyag	szükség szerint
Színezőanyag	szükség szerint
Tisztított víz	5 ml-ig.

A hatóanyagot átszitáljuk 45 mesh szitán, és a nátrium-karboxi-metil-cellulózzal és a sziruppal összekeverve sima pépet kapunk. A benzoesavoldatot, zamatanyagot és színezőanyagot felhígítjuk a víz egy részével és keverés közben hozzáadjuk a péphez. A kívánt térfogat eléréséig elegendő mennyiségű vizet adunk a keverékhez.

8. készítmény

Intravénás készítményt állítunk elő a következő komponensekből:

Hatóanyag	100 mg
Izotóniás sóoldat	1000 ml

A fenti adalékok oldatát általában intravénásan alkalmazzuk 1 ml/perc sebességgel.

A következő kísérletet /fluoreszcens HIV-1 proteáz-bénító próba/ végezzük el a találmány szerinti vegyületek HIV-proteáz gátló képességének kimutatása céljából.

A használt rövidítések jelentése a következő:

BSA - marhaszérum albumin
BOC - terc-butyl-oxi-karbonil
BrZ - 2-bróm-benzil-oxi-karbonil
2-ClZ - 2-klór-benzil-oxi-karbonil
DCC - diciklohexil-karbodiimid
DIEA - diizopropil-etil-amin
DTT - ditiotreitól
EDTA - etilén-diamin-tetraecetsav
FITC - fluoreszcein izotiokarbamil
HEPES - 4-/2-hidroxi-etil/-1-piperazin-etánszulfonsav
MES - 4-morfolin-etánszulfonsav
PAM - fenil-acetimido-metil
TAPS - 3-/[tris(hidroxi-metil)-amino-1-szulfonsav
TRIS - tris(hidroxi-metil)-amino-metán
TOS - p-toluolszulfonil /tozil/

I. Proteáz és gag-frakciók előállítása

A. E. coli K12 L507/pHP10D tenyészet

E. coli K12 L507/pHP10D liofilizátumokat a Northern Regional Research Laboratory-tól /Peoria, Illinois/

kaptunk az NRRL B-18560 nyilvántartási szám alatt /letéve 1989. november 14-én/. A liofilezett anyagot 10 ml LB médiumot tartalmazó csövekbe dekantáljuk /10 g Bacto-tripton, 5 g Bacto-élesztőkivonat és 10 g NaCl per liter; a pH-t 7,5-re állítjuk be és éjszakán át 32°C-on inkubálunk/.

Az éjszakai tenyészet kis részét 12,5 ug/ml tetraciklint tartalmazó KB-agar /LB médium 15 g/l Bacto-agarral/ lemezekre helyezzük oly módon, hogy az E. coli K12 L507/pHP10D-ből egyedi kolónia izolátumot kapjunk. A kapott egyedi kolóniát 12,5 ug/ml tetraciklint tartalmazó 10 ml LB médiumba oltjuk be és élénk rázás közben éjszakán át 32°C-on inkubáljuk. Az éjszakai 10 ml tenyészetet 12,5 ug/ml tetraciklint tartalmazó LB médiumba oltjuk be és élénk rázás közben 32°C-on addig inkubáljuk, amíg a tenyészet eléri a mid-log szakaszt.

B. E. coli K12 L507/pHGAG tenyészet

E. coli K12 L507/pHGAG liofilizátumot az NRRL-től kaptunk NRRL B-18561 nyilvántartási szám alatt /letéve 1989. november 14-én/. Tisztított E. coli K 12 L507/pHGAG kolóniát izolálunk, és inokulumként használjuk a kulturához, melyet mid-log fázis eléréséig tenyésztünk lényegében a fenti A. pontban az E. coli K12 L507/pH10D kulturára leírtak szerint.

C. Proteáz frakció készítése

E. coli K12 L507/pH10D kulturát mid-log szakasz eléréséig tenyésztünk 32°C-on , 12,5 ug/ml tetraciklint tartalmazó LB médiumban. Génkifejeződés indukálása céljából a tenyésztési hőmérsékletet gyorsan 40°C-ig emeljük, és a sejteket 2,5 órán át ezen a hőmérsékleten tenyésztjük, majd a kulturát jégen gyorsan lehűtjük. A sejteket lecentrifugáljuk és a sejtüledéket 1 mmol EDTA-t, 1 mmol DTT-t, 1 mmol PMSF-et és 10% glicerint tartalmazó 20 ml 50 mmol MES pufferben /pH 6,0/ ujrasszuszendáljuk /"A puffer"/. A sejteket ultrahangos feltárással lizáljuk Fischer Model 300 Dismembrator és "microtip próbát" használva. 27000 g-vel centrifugálunk, majd a felüluszt A pufferrel 60 ml össztérfogatra hígítjuk és 2x19 cm méretű QAE-Sepharose oszlopra visszük fel /átfolyási sebesség 1 ml per perc, 4°C/, melyet előzőleg A pufferrel hoztunk egyensúlyba. Az oszlopot izokratikusan mossuk 180 percig, majd 0 - 1,0M NaCl/A puffer gradienssel eluáljuk 120 percen át. Enzimaktivitást HPLC-vel mérünk a Margolin és munkatársai által leírt SQNYPIV szintetikus polipeptidet használva /Biochem. Biophys. Res. Commun. 167, 554-560 /1990//; a p1 peptid /SQNY/ képződését mérjük.

Az aktív frakciókat egyesítjük, 1,2M végkoncentrációig ammónium-szulfátot adunk hozzá és 1,2M ammónium-szulfátot tartalmazó A pufferrel egyensúlyba hozott, 2x18 cm méretű hexil-agaróz-oszlopra visszük fel, 1 ml/perc átfolyási

sebességet alkalmazva 4°C -on. Az oszlopot a kiegyensúlyozó pufferrel 240 percen át /1 ml per perc/ mossuk, majd 1,2-OM ammónium-szulfát/A puffer fordított lineáris gradienst használva 120 percen át eluáljuk a fenti átfolyási sebességgel. Az oszlopot ezután A pufferrel izokratikusan mossuk 120 percen át.

Az aktiv frakciókat egyesítjük, 10 ml-re töményítjük YM-10 membránt tartalmazó kevert Amicon cellát használva, majd A pufferrel egyensúlyba hozott MonoS kationcserélő oszlopra /1,0x10 cm/ visszük fel 25°C -on, 1 ml/perc átfolyási sebességgel. Az oszlopot 30 percen át izokratikusan mossuk, majd a proteázt 0 - 0,45M NaCl/A puffer lineáris gradienssel 40 percen át eluáljuk. Az oszlopot 0,45M NaCl-ot tartalmazó A pufferrel 30 percen át izokratikusan mossuk.

Az aktiv frakciókat egyesítjük és 200 ul-re töményítjük YM-10 membránnal ellátott Amicon típusu kevert cellát használva, majd a proteázt Superose 6 méretű exklúziós oszlopra visszük fel, melyet előzetesen 0,1M NaCl-ot tartalmazó A pufferrel hoztunk egyensúlyba. Az oszlopot e pufferrel izokratikusan mossuk 0,5 ml/perc átfolyási sebességgel, és ezt követően a HIV-proteázt egyetlen csucs alakjában eluáljuk.

A OAE-Sepharose-t és hexil-agarózt a Sigma Chemical Company-tól szereztük be. A Superose 6 és MonoS a Pharmacia cég terméke. A pufferek és reagensek a Sigma cégtől

származnak.

D. Gag frakció preparálása

Hasonló módon E. coli K12 507/pHGAG kulturát mid-log szakasz eléréséig tenyésztünk 32°C-on, majd 4-5 órán át a tenyészeteket 40°C-on tartjuk. Ezután jégen lehűtjük és centrifugáljuk, majd a pelletet 5 mg/ml lizozimet tartalmazó 8 ml lizis-pufferben ujrasszuspendáljuk. A lizis-puffer 50 mM Tris-HCl-at /pH 7,8/, 5 mM EDTA-t, 1 mM DTT-t, 100 mM NaCl-ot, 1 ug/ml E64-et és 2 ug/ml aprotinint tartalmaz. A tenyészetet mintegy 30-60 percen át 4°C-on inkubáljuk, majd "Branson Cell Disrupter" sejtfeltáró készülékben röviden szonikáljuk a maximális teljesítmény 60%-át alkalmazva; az ultrahangos kezelést 3x20 másodpercen át végezzük és az egyes feltárások között hűtést alkalmazunk. A nem módosított gag fehérjét tartalmazó felülszót a molekulaméreten alapuló exklúziós kromatográfiával részlegesen megtisztítjuk Sephadex G-50 oszlopon, és -20°C-on tároljuk 50% glicerint tartalmazó lizis-pufferben.

II. Szubsztrát preparálása: N^a-Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys/N^e-FITC/-OH

A. N^a-Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-OH preparálása

A védett peptid - gyanta N^a-Boc-Gly-Ser-Gln-Asn-

-Tyr/BrZ/-Pro-Ile-Val-Gly-Lys/2-ClZ/-OCH₂-PAM-gyanta szintézisét peptidszintetizáló automata /Advanced Chemtech Model 200/ segítségével hajtjuk végre a standard "double-couple" eljárást használva. Az aminoterminális Boc csoportot metilén-kloriddal készült trifluor-ecetsav-oldattal távolítjuk el és a kapott gyantát metilén-kloridban oldott 5% di/izopropil/-etil-amin-oldattal /DIEA/ semlegesítjük. Ezután 20 ml dimetil-szulfoxidban oldott 1,1 g /4,5 mmol/ biotint, majd 9 ml metilén-kloridban oldott diciklohexil-karbodiimidet /DCC/ adunk a peptid-gyantához. A kapott reakciókeveréket 40 ml össztérfogatra hígítjuk 11 ml metilén-kloriddal, majd mintegy 5 órán át reagálni hagyjuk. Az oldatot töményítjük, a gyantát egymás után dimetil-szulfoxiddal, dimetil-formamiddal és metilén-kloriddal mossuk, majd metilén-kloriddal készült 5% DIEA-val semlegesítjük. E reakciót kétszer megismételjük, mindkét esetben 12 órai reakcióidőt alkalmazva. A gyanta ninhidrin-reakciója alapján a biotin tökéletesen reagált a glicin aminocsoportjával. A végső peptid-gyantát alaposan átmossuk dimetil-formamiddal és metilén-kloriddal. Szárítás után 4,3 g /98%/ terméket kapunk.

B. Védőcsoport-eltávolítás

A peptid védelmét megszüntetjük és a gyantáról lehasítjuk 50 ml hidrogén-fluorid/m-krezol oldatot használva 0°C-on, 1 órán át. A hidrogén-fluoridot vákuumdesztillációval

eltávolítjuk, majd a m-krezolt 100 ml dietil-éterrel extra-háljuk. A peptidet ezután 50%-os vizes ecetsavoldatban oldva, lefagyasztva és liofilezve 2,14 g terméket kapunk.

C. Tisztítás

A nyers N^a-Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-OH-t 0,1 trifluor-ecetsavat tartalmazó 200 ml 5%-os vizes acetonitriloldatban oldjuk, majd 0,22 µm pórusméretű szűrőn átszűrjük. A kapott oldatot 2,2 x 25 cm méretű, fordított fázisu oktadecil-szilikagél /Vydac C-18/ oszlopra vesszük fel, melyet a fenti pufferrel előzőleg egyensúlyba hoztunk. A peptidet 855 percen át eluáljuk 7,5 - 25% acetonitril lineáris gradiensevel, 2 ml/perc átfolyási sebességet alkalmazva. A gyűjtött frakciókat analitikai HPLC-vel elemezzük 4,6 x 250 mm Vydac C-18 oszlopot és azonos puffert használva. A várt anyagot tartalmazó frakciókat egyesítve, lefagyasztva és liofilezve 1,206 g /62%/ terméket kapunk.

Az izolált N^a-Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-OH aminosav-analizise a következő arányokat mutatja ki: Asn 1,1; Ser 0,96; Gln 1,1; Pro 1,1; Gly 2,1; Val 0,80; Ile 0,78; Tyr 1,1; Lys 1,1; az elmélettel összhangban. Gyors elektron-bombázásos tömegspektrometria alapján a molekulaion csúcsa a tömegszám alapján 1288, megegyezően az elméleti számítással.

D. Jelzés

A tisztított peptidet fluoreszcens markerrel jelezzük a C-terminális végen, Pandex-próbában való alkalmazás céljából. N^a-Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-Oh-t /1,206 g; 0,936 mmol/ feloldunk 100 ml 0,1M nátrium-borát-oldatban /pH 9,5/. Ezután az oldathoz 10 egyenlő részletben, 2 óra alatt 15 ml dimetil-szulfoxidban oldott 3 g /7,7 mmol/ fluoreszcein-izotiocianátot adunk. A keveréket az utolsó hozzáadás után 2 órán át reagálni hagyjuk. Az oldat pH-ját 5n sósavoldattal 3-ra állítjuk be, és a képződött csapadékot centrifugálással eltávolítjuk.

Ezután a peptidoldat pH-ját 5n nátrium-hidroxid-oldattal 7,8-ra állítjuk be és 200 ml össztérfogatig hígítjuk 0,1M ammónium-acetát-oldat /pH 7,5/ hozzáadása után. A kapott oldatot 0,22 µ szűrőn átszűrjük és 2,2 x 25 cm méretű Vydac C-18 oszlopra visszük fel, melyet előzetesen 5% acetónitrilt tartalmazó 0,1M ammónium-acetát-oldattal /pH 7,5/ hoztunk egyensúlyba. A peptidet 855 perc alatt 5 - 25% acetónitril lineáris gradienssel eluáljuk 2 ml/perc átfolyási sebességgel. A gyűjtött frakciókat analitikai HPLC-vel elemezzük. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítve, lefagyasztva és liofilezve 190,2 mg /12%/ port kapunk.

A tisztított peptid aminosav-elemzése a következő eredményt adja: Asn 1,1; Ser 1,0; Gln 1,1; Pro 1,1; Gly 2,1; Val 0,8; Ile 0,8; Tyr 1,1; Lys 1,0, az elméletivel megegyezően.

Gyors elektron-bombázásos tömegspektrometria alapján a molekulaion csúcsa a tömegszám alapján 1678, megegyezően az elméleti értékkel.

E. Fluoreszcens HIV-1 proteáz-inhibitor
próba

MES-ALB puffer:	0,05M 4-morfolin-etán- szulfonsav, pH 5,5 0,02M NaCl 0,002M EDTA 0,001M DTT 1,0 mg/ml BSA
TBSA puffer:	0,02M TRIS 0,15M NaCl 1,0 mg/ml BSA
Avidinnal fedett gyöngy-oldat:	"Fluoricon Avidin Assay Particles" 0,1% oldata [szilárd polisztirol gyön- gyökkel /0,6-0,8 μ átmérő/ konjugált avidin, TBSA pufferben]

Enzimoldat: 27 NE/ml tisztított HIV-1
proteáz MES-ALB pufferben
/1 NE az az enzim mennyiség,
amely percenként, 37°C-on 1 umol
szubsztrátot tud hidrolizálni/

96-lyuku mikrotiterlemez minden vályatához 20 ul
enzimoldatot, majd 10 ul értékelendő vegyületet adunk /20%
vizes dimetil-szulfoxid-oldatból/. Tisztított HIV-1 proteázt
a fentiek szerint állítunk elő. A kapott oldatot 1 órán át
szobahőmérsékleten inkubáljuk, majd minden lyukhoz 20 ul
szubsztrátoldatot adunk /N^α-Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-
-Ile-Val-Gly-Lys/N^ε-FITC/-OH, MES-ALB pufferben /1,5 ul per
ml//. Az oldatokat ezután szobahőmérsékleten 16 órán át
inkubáljuk, majd minden mélyedés tartalmát 150 ul MES-ALB
pufferrel higitjuk.

Egy másik 96-lyuku Pandex lemez minden mélyedé-
séhez 25 ul avidinnal fedett gyöngy-oldatot, majd 25 ul
fentiek szerint előállított higitott inkubáló oldatot adunk.
Az oldatokat alaposan összekeverjük és a lemezeket Pandex^R-
készülékbe helyezzük, mossuk, légtelenítjük és leolvassuk.
A mintát gerjesztéssel 485 nm-en mutatjuk ki, és a képződött
epifluoreszcenciát 535 nm-en olvassuk le.

A találmány szerinti vegyületek fluoreszcens
próbában kapott IC₅₀-eredményeit /gátló koncentráció 50%-a/

az alábbi 1. táblázat tartalmazza. Minden értéket egy pozitív kontrollra, és pedig /IS-/1R*, 4R*, 5S*/_7-N-[-1-/2-amino-2-oxo-etil/-2-oxo-3-aza-4-fenil-metil-5-hidroxi-6-[-2-/1-terc-butyl-amino-1-oxo-metil/-fenil]-hexil-2-kinolinil-karboxamidra normalizáltunk.

1. táblázat

/I/ általános képletű vegyületek gátló aktivitása

<u>Példa száma</u>	<u>Fluoreszcencia próba szerinti IC₅₀, ng/ml</u>
Kontroll	1,0
1	159 *
2	10,4
3	4200
4	51 *
5	n.v.
6	654
7	6810
8	262 *
9	69,5
10	1,8
11	195 *
12	1393
13	2245
14	183

15	24
16	IC ₃₂ /1000/
17	20,5 *
18	7,1 *
19	150 *
20	556
21	58
22	396
23	497
24	131
25	IC ₄₀ /1000/
26	IC ₂₃ /1000/
27	26,7
28	817
29	30,5
30	336
31	25,2
32	172 *
33	IC ₂₅ /1000/
34	IC ₃₄ /1000/
35	IC ₂₃ /1000/
36	IC ₂₆ /1000/
37	166
38	21,5

* átlagos IC₅₀

n.v. = nem vizsgáltuk

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az /I/ általános képletű vegyületek -
ahol

R 1-6 szénatomos alkil-, cikloalkilcsoportot,
heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos
csoportot, aril-, cikloalkil-/1-4 szénatomos
alkil/-, heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-,
telítetlen heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-,
aryl-/1-4 szénatomos alkil/-csoportot vagy
 $-A-CH_2/q-R^0$ általános képletű csoportot jelent,
ahol

A jelentése -O-, -NH- vagy -S- csoport;

q = 0, 1, 2 vagy 3;

R^0 cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklusos
vagy telítetlen heterociklusos csoportot
jelent;

X jelentése /1/ általános képletű csoport, ahol
 R^1 aril-, cikloalkilcsoportot, heterociklusos
vagy telítetlen heterociklusos csoportot;

R^2 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-
csoportot;

R^3 aminosav-oldalláncot, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,
 $-CH_2/CH_2/2CH_3$, $-C/CH_3/3$, ciano-
-/1-4 szénatomos alkil/-, telítetlen hetero-

ciklus-/1-4 szénatomos alkil/-, aril-/1-4 szénatomos alkil/-csoportot vagy $-\text{CH}_2/\text{s}-\text{A}^0-$ $-\text{CH}_2/\text{r}-\text{R}^4$ vagy $-\text{CH}_2-\text{C}/\text{O}/-\text{NR}^2-\text{CH}_2/\text{r}-\text{R}^5$ általános képletű csoportot jelent, ahol

$\text{s} = 1, 2, 3$ vagy 4 ;

$\text{r} = 0, 1, 2$ vagy 3 ;

A^0 jelentése $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ vagy $-\text{S}-$ csoport;

R^4 1-6 szénatomos alkil-, cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklust vagy telítetlen heterociklust;

R^5 cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklust vagy telítetlen heterociklust jelent;

$\text{j} = 0, 1, 2, 3$ vagy 4 ;

$\text{k} = 0$ vagy 1 ; és

Y jelentése $-\text{O}-$, $-\text{N}/\text{R}^2/-$ vagy $-\text{S}-$ csoport - vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy

a/ egy /Ia/ vagy /Ib/ általános képletű vegyületet - ahol R és J jelentése a fenti - , vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját egy /II/ általános képletű karbonsavszármazékkal - ahol R^1 , j , Y , k , R^2 és R^3 jelentése a fenti - reagáltatunk kapcsoló reagens jelenlétében; és

b/ a kapott terméket adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az /I/ általános képletű vegyületek - ahol

X jelentése /1"/ általános képletű csoport,

R aril-, aril-/1-4 szénatomos alkil/-csoportot
vagy $-A-CH_2/q-R^0$ általános képletű csoportot
jelent, ahol

A jelentése -S- csoport;

q = zérus,

R^0 arilcsoportot jelent;

R^1 jelentése arilcsoport vagy telítetlen hetero-
ciklusos csoport;

j = 0, 1 vagy 2;

Y jelentése -O- vagy $-N/R^2/-$ csoport;

k = 1;

R^2 hidrogénatomot vagy metilcsoportot;

R^3 aminosav-oldalláncot, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,
 $-CH_2/CH_2/2CH_3$, $-C/CH_3/3$ csoportot vagy
 $-CH_2-C/O/-NR^2-/CH_2/r-R^5$ általános képletű
csoportot jelent, ahol

r = 0, 1, 2 vagy 3; és

R^5 cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklust
vagy telítetlen heterociklust jelent; -

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására,
azzal j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált
kiindulóanyagokat használunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás az /I/
általános képletű vegyületek - ahol

R fenil-, fenil-tio-, naftil-, naftil-tio-,
 fenil-etil- vagy naftil-etil-csoportot;
 R^1 fenil-, naftil- vagy kinolinilcsoportot jelent;
 $j = 1$;
 R^2 hidrogénatomot;
 R^3 aminosav-oldalláncot, $-CH_2CH_3$ csoportot vagy
 $-CH_2-C(O)-NR^2-CH_2-R^5$ általános képletű
 csoportot jelent, ahol
 $r = 0, 1, 2$ vagy 3 ; és
 R^5 arilcsoportot vagy telítetlen heterociklust
 jelent; -

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására,
 azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált
 kiindulóanyagokat használunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás 1,6-difenil-
 -2/S/,5/S/-di { -N- $\angle$ 2/S/-N- $\angle$ kinolin-2-il-metoxi/-karbonil7-
 -amino-butanoil } -amino7-3,4-cisz-epoxi-hexán; 1,6-difenil-
 -2/S/,5/S/-di- $\angle$ N- { 2/S/-N- { $\angle$ N-/metil/-N-/kinolin-2-il-metil/-
 -amino7-karbonil } -amino-butanoil } -amino7-3,4-cisz-epoxi-
 -hexán; 1,6-difenil-2/S/,5/S/-di- $\angle$ N- { 2/S/-N- $\angle$ /8-fluor-
 -kinolin-2-il-metoxi/-karbonil7-amino-3-metil-butanoil } -
 -amino7-3,4-cisz-epoxi-hexán; 1,10-difenil-4/S/,7/S/-di-
 - $\angle$ N- { 2/S/-N- { $\angle$ N-/metil/-N-/kinolin-2-il-metil/-amino7-
 -karbonil } -amino-butanoil } -amino7-5,6-cisz-epoxi-dekán
 vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására,

azzal j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulóanyagokat használunk.

5. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy valamely 1-4. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sóját egy vagy több gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóval, kötőanyaggal vagy hígítóval keverünk össze.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti /I/ általános képletű vegyületeknek vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sóiknak felhasználása AIDS kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

Szabadalmi igénypontok

1. /I/ általános képletű vegyületek, ahol
- R 1-6 szénatomos alkil-, cikloalkilcsoportot, heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoportot, aril-, cikloalkil-/1-4 szénatomos alkil/-, heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-, aril-/1-4 szénatomos alkil/-csoportot vagy $-A-/CH_2/q-R^0$ általános képletű csoportot jelent, ahol
- A jelentése -O-, -NH- vagy -S- csoport;
- q = 0, 1, 2 vagy 3;
- R^0 cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoportot jelent;
- X jelentése /1/ általános képletű csoport, ahol
- R^1 aril-, cikloalkilcsoportot, heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoportot;
- R^2 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot;
- R^3 aminosav-oldalláncot, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2/CH_2/2CH_3$, $-C/CH_3/3$, ciano-/1-4 szénatomos alkil/-, telítetlen heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-, aril-/1-4 szénatomos alkil/-csoportot vagy $-/CH_2/s-A^0-$

$-\text{CH}_2/\text{r}-\text{R}^4$ vagy $-\text{CH}_2-\text{C}/\text{O}-\text{NR}^2-\text{CH}_2/\text{r}-\text{R}^5$
 általános képletű csoportot jelent, ahol

$s = 1, 2, 3$ vagy 4 ;

$r = 0, 1, 2$ vagy 3 ;

A^0 jelentése $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ vagy $-\text{S}-$ csoport;

R^4 1-6 szénatomos alkil-, cikloalkil-,
 aril-, heterociklusos vagy telítetlen
 heterociklusos csoportot;

R^5 cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklu-
 sos vagy telítetlen heterociklusos cso-
 portot jelent;

$j = 0, 1, 2, 3$ vagy 4 ;

$k = 0$ vagy 1 ; és

Y jelentése $-\text{O}-$, $-\text{N}/\text{R}^2/-$ vagy $-\text{S}-$ csoport - ,
 vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

X jelentése $/\text{l}''/$ általános képletű csoport,

R aril-, aril-/1-4 szénatomos alkil/-csoportot
 vagy $-\text{A}-\text{CH}_2/\text{q}-\text{R}^0$ általános képletű csoportot
 jelent, ahol

A jelentése $-\text{S}-$ csoport;

$q = \text{zérus}$;

R^0 arilcsoportot jelent;

R^1 jelentése arilcsoport vagy telítetlen hetero-
 ciklusos csoport;

$j = 0, 1$ vagy 2 ;

Y jelentése $-O-$ vagy $-N/R^2/-$ csoport;

$k = 1$;

R^2 hidrogénatomot vagy metilcsoportot;

R^3 aminosav-oldalláncot, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2/\text{CH}_2/2\text{CH}_3$, $-\text{C}/\text{CH}_3/3$ csoportot vagy
 $-\text{CH}_2-\text{C}/\text{O}/-\text{NR}^2-/ \text{CH}_2/_r-\text{R}^5$ általános képletű
 csoportot jelent, ahol

$r = 0, 1, 2$ vagy 3 ; és

R^5 cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklusos
 vagy telítetlen heterociklusos csoportot
 jelent - ,

vagy e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek—ahol

R fenil-, fenil-tio-, naftil-, naftil-tio-,
 fenil-etil- vagy naftil-etil-csoportot;

R^1 fenil-, naftil- vagy kinolinilcsoportot jelent;

$j = 1$;

R^2 hidrogénatomot;

R^3 aminosav-oldalláncot, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ csoportot vagy
 $-\text{CH}_2-\text{C}/\text{O}/-\text{NR}^2-/ \text{CH}_2/_r-\text{R}^5$ általános képletű
 csoportot jelent, ahol

$r = 0, 1, 2$ vagy 3 ; és

R^5 arilcsoportot vagy telítetlen heterociklu-
 sos csoportot jelent - ,

vagy e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

4. 1,6-Difenil-2/S/,5/S/-di- { N- $\angle$ 2/S/-N- $\angle$ /kinolin-2-il-metoxi/-karbonil $\angle$ 7-amino-butanoil } -amino $\angle$ 7-3,4-cisz-epoxi-hexán; 1,6-difenil-2/S/,5/S/-di- $\angle$ N- { 2/S/-N- { $\angle$ N-/metil/-N-/kinolin-2-il-metil/-amino $\angle$ 7-karbonil } -amino-butanoil } -amino $\angle$ 7-3,4-cisz-epoxi-hexán; 1,6-difenil-2/S/,5/S/-di- $\angle$ N- { 2/S/-N- $\angle$ /8-fluor-kinolin-2-il-metoxi/-karbonil $\angle$ 7-amino-3-metil-butanoil } -amino $\angle$ 7-3,4-cisz-epoxi-hexán; 1,10-difenil-4/S/,7/S/-di- $\angle$ N- { 2/S/-N- { $\angle$ N-/metil/-N-/kinolin-2-il-metil/-amino $\angle$ 7-karbonil } -amino-butanoil } -amino $\angle$ 7-5,6-cisz-epoxi-dekán; vagy e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

5. Gyógyszerkészítmény, amely az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti /I/ általános képletű vegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza gyógyszerészetileg elfogadható hordozó-, kötőanyagokkal vagy hígítókkal összekeverve.

6. /Ia/ általános képletű vegyületek, ahol

R 1-6 szénatomos alkil-, cikloalkilcsoportot, heterociklusos csoportot, telítetlen heterociklusos csoportot, aril-, cikloalkil-/1-4 szénatomos alkil/-, heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-, telítetlen heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-, aril-/1-4 szénatomos alkil/-, aril-/1-4 szénatomos alkil/-csoportot vagy

$-A-CH_2/q-R^0$ általános képletű csoportot jelent, ahol

A jelentése $-O-$, $-NH-$ vagy $-S-$ csoport;

$q = 0, 1, 2$ vagy 3 ;

R^0 cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoportot és

J halogénatomot, metánszulfonil-, benzolszulfonil-, toluolszulfonil- vagy acetoxicsoprotot jelent.

7. /Ib/ általános képletű vegyületek, ahol

R 1-6 szénatomos alkil-, cikloalkilcsoportot, heterociklusos csoportot, telítetlen heterociklusos csoportot, aril-, cikloalkil-/1-4 szénatomos alkil/-, heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-, telítetlen heterociklus-/1-4 szénatomos alkil/-, aril-/1-4 szénatomos alkil/-, aril-/1-4 szénatomos alkil/- csoportot vagy $-A-CH_2/q-R^0$ általános képletű csoportot jelent, ahol

A jelentése $-O-$, $-NH-$ vagy $-S-$ csoport;

$q = 0, 1, 2$ vagy 3 ; és

R^0 cikloalkil-, arilcsoportot, heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoportot jelent.

8. Eljárás az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti /I/ általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy

a/ egy /Ia/ vagy egy /Ib/ általános képletű vegyületet - ahol R és J jelentése megadott - vagy e vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sóját egy/II/ általános képletű karbonsavszármazékkal - ahol R^1 , j, Y, k, R^2 és R^3 megadott - reagáltatunk kapcsoló reagens jelenlétében; és

b/ a kapott terméket adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

9. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti /I/ általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik, melyeket bárhol a 8. igénypont szerinti eljárással állítottak elő.

A meghatalmazott:

Dr. Szendrői Ádám
szabadalmi ügyvivő
az SZIG. és H. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszékház u. 10.
Tel: 153-3664 Fax: 153-3664

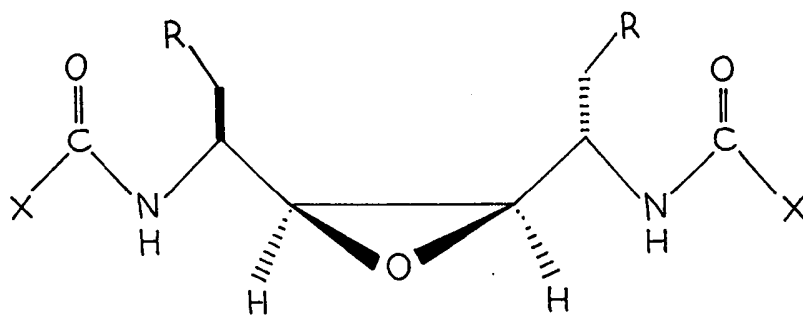
+ 9 lap rajz

Budaörsi Vagy Értékesítő

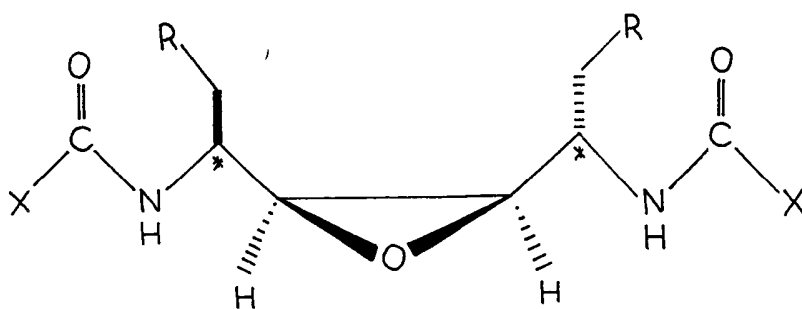
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

9/1

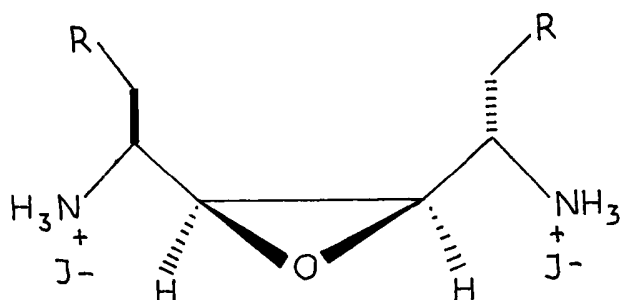
6757



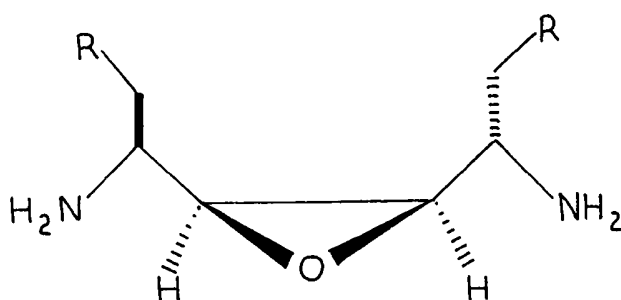
(I)



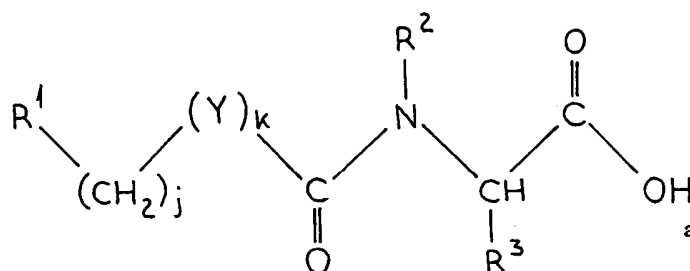
(I')



(Ia)



(Ib)



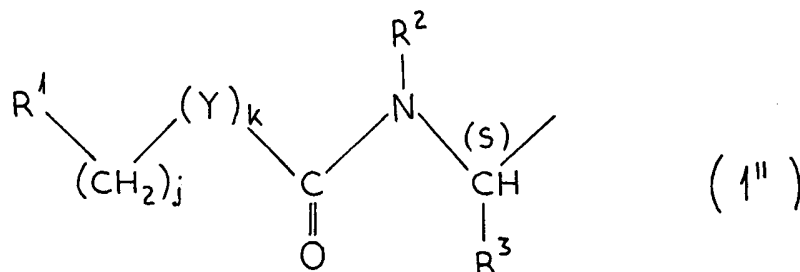
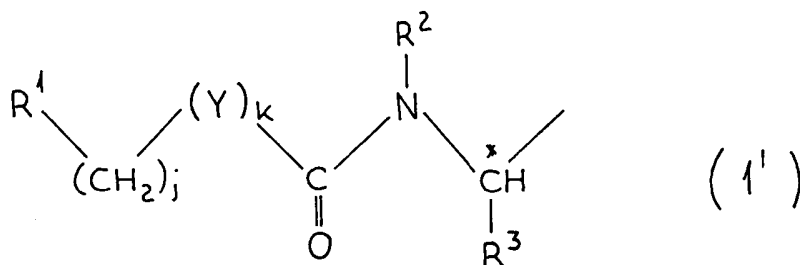
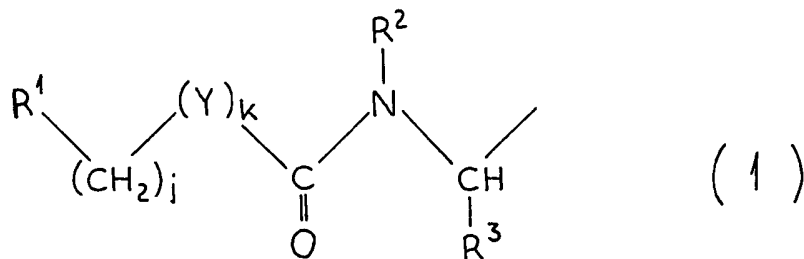
(II)

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1064 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3564

17 95/93

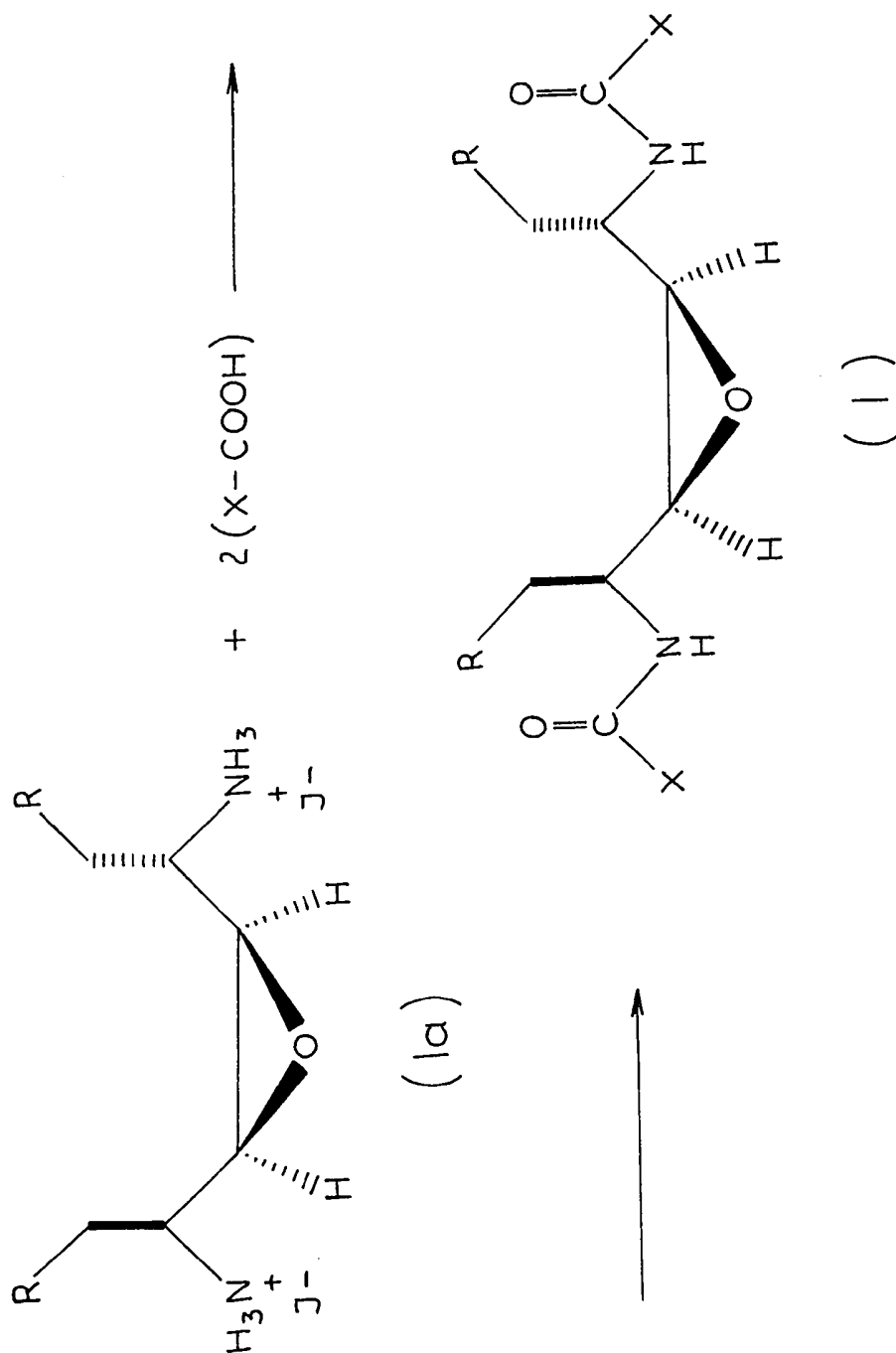
1. C ZÉTELEI PÉLDÁK

9/2



ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.C. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dózsa György u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

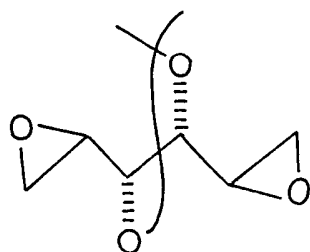
1. reakcióvázlát



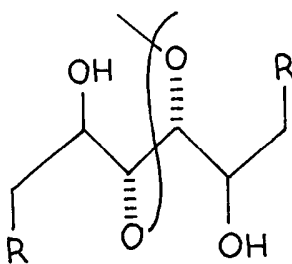
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1024 Budapest, Dózsa u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

2. reakcióvázlat

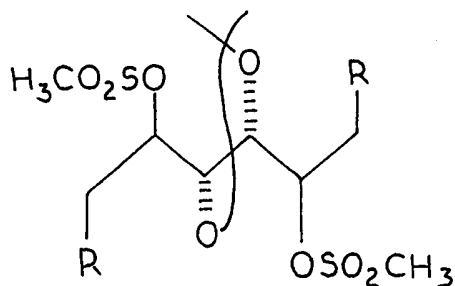
9/4



A. R-Z

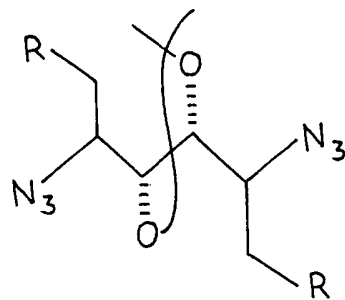


B. 2 ekv.
 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$

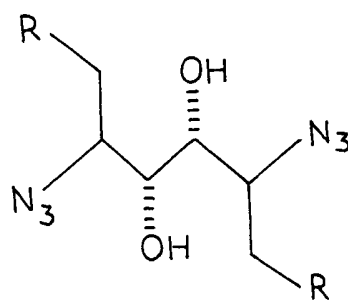


C. LiN_3

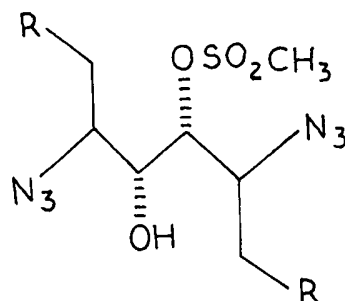
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Irodában
H-1021 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

2. reakcióvázlat (folytatás 1)

D. sav

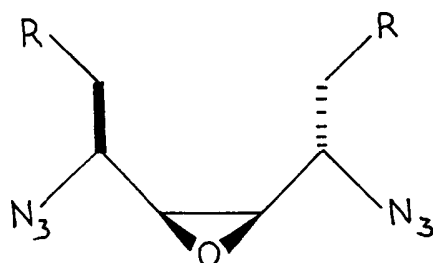


E. 1 ekv.

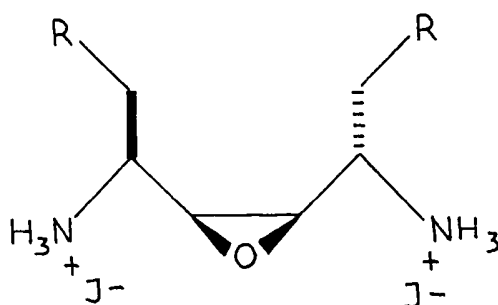
CH₃SO₂Cl

2. reakcióvázlat (folytatás 2)

F. Bázissal katalizált
gyűrűzárás

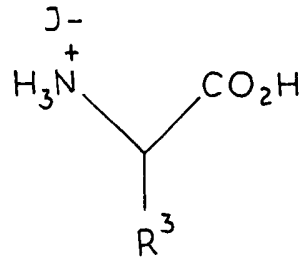


G. Redukció

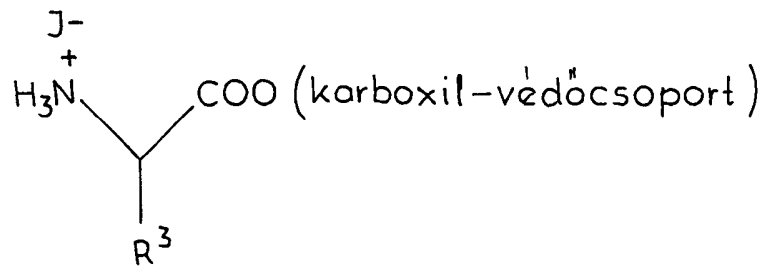


3. reakcióvázlat

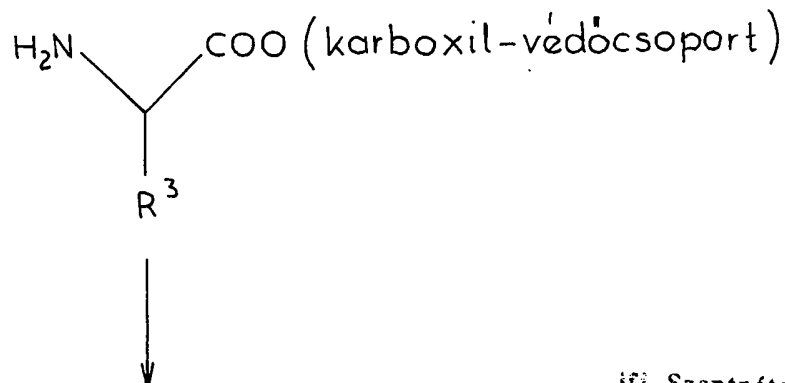
9/7



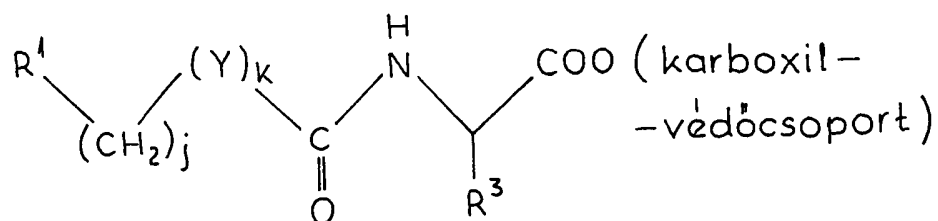
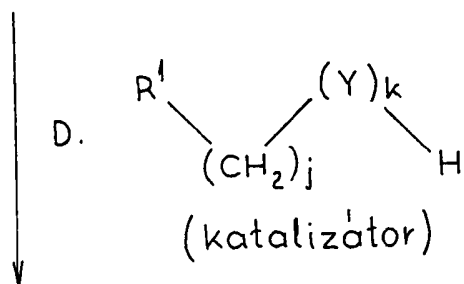
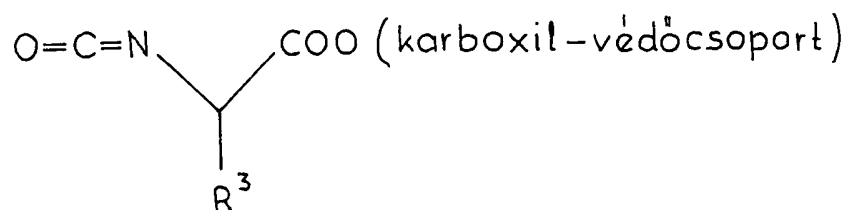
A. Védelem



B. bázis



C. $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$



4. reakcióvázlat