

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201565 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 K 5/06

(22) Bejelentés napja: 1984.09.10. (21) 3415/84

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(P 33 33 454.4) 83.09.16. DE

(40) Közzététel napja: 1985.08.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.11.28.

(72) Feltalálók:

TEETZ Volker, Hofheim am Taunus,
WISSMANN Hans, Bad Soden am Taunus,
URBACH Hansjörg, Kronberg am Taunus,
(DE)

(73) Szabadalmas:

Hoechst AG., Frankfurt/Main,
(DE)

(54) ELJÁRÁS N-ALKILEZETT DIPEPTID- -SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

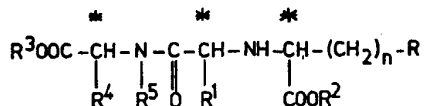
(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű és csillaggal jelzett kiralitáscentrumain S-konfigurációjú N-alkilezett dipeptid-származékok új előállítására vonatkozik.

A képletben

- n értéke 1 vagy 2,
R jelentése ciklohexilcsoport vagy fenilcsoport, 10
R¹ jelentése metilcsoport, alkoxirészében para-alkoxi-benzilcsoport vagy ω-(benzil-oxi-karbonil-amino)-butil-csoport, 15
R² jelentése alkilcsoport, 15
R³ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy alkilrészében fenil-alkilcsoport,
R⁴ és R⁵ az őket hordozó atomokkal együtt telített öttagú és egy nitrogénatomos gyűrűt képeznek vagy telített öt- vagy hattagú és egy nitrogénatomos gyűrűt képeznek, 20

amely karbociklusos gyűrűvel kondenzálva vannak, vagy a hattagú heterogyűrű -CH₂- vagy -CH₂-CH₂- csoporttal van áthidalva vagy az öttagú heterogyűrű dicikloalkánnal spirokondenzálva van vagy 2-aza-triciklo-dekán-rendszert képeznek.



HU 201565 B

A leírás terjedelme: 9 oldal, 6 rajz, 19 ábra

A találmány tárgya új eljárás N-alkilezett dipeptid-származékok előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállítható N-alkilezett dipeptid-származékokat az (I) általános képlet ábrázolja, ahol a képletben

n értéke 1 vagy 2,

R jelentése ciklohexilcsoport vagy fenilcsoport,

R¹ jelentése metilcsoport, alkoxirészében 1-4 szénatomos para-alkoxi-benzilcsoport vagy ω-(benziloxi-karbonil-amino)-butil-csoport,

R² jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy alkilrészében 1-4 szénatomos fenil-alkilcsoport,

R⁴ és R⁵ az őket hordozó atomokkal együtt telített ötagú és egy nitrogénatomos gyűrűt képeznek vagy telített öt- vagy hattagú és egy nitrogénatomos gyűrűt képeznek, amelyek 5 vagy 6 szénatomos karbociklusos gyűrűvel kondenzálva vannak, vagy a hattagú heterogyűrű -CH₂- vagy -CH₂-CH₂- csoporttal van áthidalva vagy az ötagú heterogyűrű vagy 8 szénatomos dicikloalkánnal spirokondenzálva; vagy 2-aza-triciklo-dekán-rendszert képeznek.

Felismertük, hogy az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben

n, R, R¹ és R² jelentése a fenti,

valamely (III) általános képletű foszfinsav-anhidrid jelenlétében, a képletben

R⁶ és R⁷ valamint R⁸ és R⁹ jelentésében ketto-kettő azonosan 1-4 szénatomos alkilcsoport,

egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk a képletben

R³, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti,

pH=7-12 értékű közegben +50 °C alatti hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületben szereplő gyűrűrendszerek előnyösen az alábbi vegyületekből származnak (a név után a vegyületből képzett csoport képletét adjuk meg): pirrolidin (A képlet), tetrahydro-izokinolin (C képlet), dekahidroizokinolin (D képlet), oktahidroindol (E képlet), oktahidrociklopenta(b)pirrol (F képlet), 2-aza-biciklo(2.2.2)oktán (G képlet), 2-aza-biciklo(2.2.1)-heptán (H képlet), 2-azaspiro(4.5)dekán (I képlet), spiro(biciklo/2.2.1/heptán)-2,3'-pirrolidin (K képlet), spiro(biciklo/2.2.2/oktán)-2,3'-pirrolidin/ (L képlet), 2-aza-triciklo/4.3.0.1^{6,9}/dekán (M képlet), oktahidroizoindol (O képlet), oktahidrociklopenta(c)pirrol (P képlet), 2,3,3a,4,5,7,7a-hexahidroindol (Q képlet).

Nagyszámú eljárás ismert karbonsavamid és peptidkötés létrehozására (Houben-Weyl:

Methoden der organischen Chemie, XV. kötet, II. rész, 1-364, valamint Angew. Chemie 92, 129 [1980]). Ezek az eljárások váltakozó sikerrel kísérlik meg, hogy biztosítsák a peptid-szintézis során fellépő racemizálódás szükséges feltételeit, az egyszerű és kimélő reakciókörülményeket, a magas kitermelést, valamint a könnyen előállítható, és lehetőleg veszélytelen kiindulási anyagokat.

Az 56 618. számú európai közzétételi iratból ismert egy eljárás karbonsavamid csoportokat tartalmazó vegyületek előállítására karbonsav csoportokat tartalmazó vegyületek és szabad aminocsoportokat tartalmazó vegyületek reakciójával dialkil-foszfinsav-anhidridek jelenlétében.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására eddig ismert módszerek, amelyek a (II) és (IV) általános képletű vegyületekből indulnak ki, (például a HOBT-DCCI-módszer dimetil-formamid vagy acetonitril jelenlétében) csak 50-75%-os kitermelést eredményeznek. A DCCI esetében nehézséget okoz a keletkező diciklohexil-karbamid maradéktalan eltávolítása, ezenkívül súlyos allergiák ismeretese a karbodiimidekkel szemben. Más reagensek, például a foszforsav más anhidridjei elvileg alkalmasak a HOBT-eljárás pótlására, azonban a mellékreakciók (például a [II] általános képletű vegyületben lévő szekunder-aminocsoportok mellékreakciói) elkerülése érdekében, a túl reaktív reagensek alkalmazását kerülni kell.

A találmány szerinti eljárás egy új lehetőséget ad arra, hogy az (I) általános képletű vegyületek gazdaságos szintézisének fenti feltételeit optimalizáljuk. A találmány szerinti eljárással tehát a (II) általános képletű vegyületekből és a (IV) általános képletű vegyületekből enyhe körülmények között jó kitermeléssel nyerhetők az (I) általános képletű vegyületek. Meglepő, hogy eközben a (II) általános képletű vegyületek, illetve a végtermék védőcsoport nélküli szekunder aminocsoportjai nem lépnek mellékreakcióba.

A találmány szerinti eljárás során előnyösen alkalmazhatók azok a (III) általános képletű foszfinsav-anhidridek, amelyek képletében R⁶-R⁹ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport. Előnyösek továbbá azok az anhidridek, amelyekben a két foszforatom azonos szubsztituenst hordoz.

A találmány szerint alkalmazható foszfinsav-anhidridek szintelen folyadékok. Ezek a vegyületek szobahőmérsékleten stabilak, és csökkentett nyomáson bomlás nélkül desztillálhatók. A legtöbb oldószerben, különösen lipid-oldószerekben, így kloroformban vagy metilén-kloridban, de poláros oldószerekben is, így dimetil-formamidban, dimetil-amidban és vízben oldhatók. Vízben lassan bomlanak. Az alkalmazható dialkil-foszfinsav-anhidridekre példaként említhetők: metil-propil-foszfinsav-anhidrid, metil-butil-foszfinsav-anhidrid, dietil-foszfinsav-anhidrid, di-n-

-propil-foszfinsav-anhidrid, di-n-butil-foszfinsav-anhidrid, különösen a metil-etil-foszfinsav-anhidrid.

A dialkil-foszfinsav-anhidrideket ismert módon állíthatjuk elő, például a dialkil-foszfinsav-kloridok és dialkil-foszfinsav-alkil-észterek 150-160 °C hőmérsékleten végzett átalakításával (Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Band XII., 266. ff.; G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1963). Különösen előnyösek azok az eljárások, amelyeknél dialkil-foszfinsavat, azok sóját vagy észterét foszgénrel reagáltatják. (2 129 583 DE szabadalmi leírás, 2 225 545 DE közzétételi irat).

Az R₄ és R₅ által képzett heterociklusos csoportra példaként említhető a pirrolil-, piridil-, indazolil-, izoindolil-, indolil-, kinolizil-, izokinolinil-csoport. Ezek a csoportok részben vagy egészen hidrgénevezve lehetnek.

Különösen előnyösen állíthatók elő a találmány szerinti eljárással az alábbi vegyületek:

N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-S-prolin-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-S-prolin-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-S-prolin-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-tirozil-S-prolin-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-metil-S-tirozil-S-prolin-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-S-prolin-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-S-pipekolsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-S-pipekolsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-S-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-3-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-S-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-3-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benzilkarbonil-S-lizil-S-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-3-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-S-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-3-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-S-3S-dekahidro-izokinolin-3-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-(2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxikarbonil-S-lizil-(2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-terc-butil-észter;

N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-N π -benziloxikarbonil-S-lizil-(2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-metil-S-tirozil-(2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-(2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2S,3AR,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-(2S,3AR,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxikarbonil-S-lizil-(2S,3AR,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-(2S,3AR,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-(2S,3AR,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2S,3AR,7AR)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxikarbonil-S-lizil-(2S,3AR,7AR)-oktahidroindol-2-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-(2S,3AR,7AR)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-O-etil-S-tirozil-(2S,3AR,7AR)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2S,3AS,7AR)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-(2S,3AS,7AS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-(2S,3AR,6AS)-oktahidro-ciklopenta(b)pirrol-2-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-(2S,3AR,6AS)-oktahidro-ciklopenta(b)pirrol-2-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-(2S,3AR,6AS)-oktahidro-ciklopenta(b)pirrol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklopentil-propil)-S-alanil-2-(2S,3AR,6AS)-oktahidro-ciklopenta(b)pirrol-2-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-S-2-aza-biciklo(2.2.2)-oktán-3-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-S-2-aza-biciklo(2.2.2)-oktán-3-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-S-2-aza-biciklo(2.2.2)-oktán-3-karbonsav-benzil-észter;

N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-2-aza-biciklo[2.2.2]-oktán-3-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-S-2-aza-biciklo[2.2.2]-oktán-3-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-3S-exo-2-aza-biciklo[2.2.1]heptán-3-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-3S-exo-2-aza-biciklo[2.2.1]heptán-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-3S-exo-2-aza-biciklo[2.2.1]heptán-3-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-3S-endo-2-aza-biciklo[2.2.1]heptán-3-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-3S-endo-2-aza-biciklo[2.2.1]heptán-3-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-3S-endo-2-aza-biciklo[2.2.1]heptán-3-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-3S-endo-2-azabicyklo[2.2.1]heptán-3-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-2-aza-spiro[4,5]dekán-3-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-2-aza-spiro[4,5]dekán-3-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-2-aza-spiro[4,5]dekán-3-S-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-2-aza-spiro[4,5]dekán-3-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-2-aza-spiro[4,5]dekán-3-S-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-spiro/biciklo[2.2.1]heptán-2,3'-pirrolidin/-5'-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-spiro/biciklo[2.2.1]heptán-2,3'-pirrolidin/-5'-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-spiro/biciklo[2.2.1]heptán-2,3'-pirrolidin/-5'-S-karbonsav-terc-butil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-spiro/biciklo[2.2.1]heptán-2,3'-pirrolidin/-5'-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-N π -terc-butoxi-karbonil-S-lizil-spiro/biciklo[2.2.1]heptán-2,3'-pirrolidin/-5'-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-spiro/biciklo[2.2.2]oktán-2,3'-pirrolidin/-5'-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-spiro/biciklo[2.2.2]oktán-2,3'-pirrolidin/-5'-S-karbonsav-benzil-észter;

N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -terc-butoxi-karbonil-S-lizil-spiro/biciklo[2.2.2]oktán-2,3'-pirrolidin/-5'-S-karbonsav-benzil-észter;
 5 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-spiro/biciklo[2.2.2]oktán-2,3'-pirrolidin/-5'-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-aza-triciklo[4,3,0,1^{6,9}]dekán-3-S-karbonsav-benzil-észter;
 10 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-2-aza-triciklo[4,3,0,1^{6,9}]dekán-3-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-2-aza-triciklo[4,3,0,1^{6,9}]dekán-3-S-karbonsav-terc-butyl-észter;
 15 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-2-aza-triciklo[4,3,0,1^{6,9}]dekán-3-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-2-aza-triciklo[4,3,0,1^{6,9}]dekán-3-S-karbonsav-terc-butyl-észter;
 20 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-2-aza-triciklo[4,3,0,1^{6,9}]dekán-3-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-N π -benziloxi-karbonil-S-lizil-2-aza-triciklo[4,3,0,1^{6,9}]dekán-3-S-karbonsav-terc-butyl-észter;
 25 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-transz-oktahidro-izoindol-1-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-oktahidro-izoindol-1-S-karbonsav-benzil-észter;
 30 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-transz-oktahidro-izoindol-1-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-cisz-oktahidro-izoindol-1-S-karbonsav-benzil-észter;
 35 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-cisz-oktahidro-ciklopenta(c)pirrol-1-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-cisz-oktahidro-ciklopenta(c)pirrol-1-S-karbonsav-benzil-észter;
 40 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-cisz-oktahidro-ciklopenta(c)pirrol-1-S-karbonsav-benzil-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-N π -terc-butoxi-karbonil-S-lizil-cisz-oktahidro-ciklopenta(c)pirrol-1-S-karbonsav-benzil-észter;
 45 N-(1-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidroindol-cisz-endo-2-S-karbonsav-terc-butyl-észter;
 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-O-etil-S-tirozil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidroindol-2-S-karbonsav-terc-butyl-észter;
 50 N-(1-S-etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidroindol-2-S-karbonsav-terc-butyl-észter;
 55 A találmány szerinti eljárás során előnyösen semleges vagy enyhén lúgos közegben dolgozunk. A legegyszerűbb megoldás szerint a közeg pH értékét alifás- vagy cikloalifás tercier bázisok, így N-metilmorfolin, N-etilmorfolin vagy alkilrészében 1-6 szénatomos trialkilamin adagolásával állítjuk be. Az előnyösen alkalmazható kétfázisú-vizes rendszerekben a szerves bázis helyett puffer-rendszerként ható lúgos sókat, például

karbonátokat vagy foszfátokat is alkalmazhatunk.

Oldószerként bármely, a peptidszintézisnél szokásos inert oldószer felhasználható, például metilén-klorid, ecet-észter, kloroform, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, dioxán vagy tetrahidrofuran van.

A szintézis elvégezhető kevert-vizes oldószerrendszerekben is. Ezalatt vízből és vízzel keverhető szerves oldószerből álló rendszereket értünk, így dioxán-víz, tetrahidrofuran-víz vagy dimetilformamid-víz keverékét. Meglepő módon az olyan kétfázisú rendszerek, mint a CH_2Cl_2 -víz, ecetészter-víz vagy 3-metil-tetrahidropirán-víz, bázisként nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében, jó eredménnyel alkalmazható (intenzív kevertetés szükséges).

A reakció általában szobahőmérsékleten kielégítő sebességgel lejátsszódik. Enyhe melegítés nem káros. Magasabb hőmérsékletek, mintegy 50°C feletti hőmérsékletek, a racemizálódás veszélye miatt nem ajánlottak, és feleslegesek is.

Az eljárás során a foszfinsav-anhidrideket előnyösen feleslegben alkalmazzuk, mintegy 1,2-2,5 mól foszfinsav 1,0 mól kiindulási anyagra számolva. A foszfinsav-anhidrideket önmagukban vagy szerves oldószerben oldva csepegtetjük a reakcióelegyhez.

Előnyösen alkalmazható az etil-metil-foszfinsavanhidrid, mivel az mind vízben, mind szerves oldószerben oldható, és a belőle karbonsavakkal képzett vegyes anhidrid szobahőmérsékleten is biztosítja a kívánt közepes aktivitást. Ez a vegyület előnyösen alkalmazható egylépcsős eljárásban, mivel az anhidrid semmilyen reakciót nem mutat az aminocsoporttal. A (II) általános képletű vegyületekből bázis jelenlétében in situ képződő (VI) általános képletű vegyes anhidrid kizárólag és szinte kvantitatív kitermeléssel reagál a (VI) általános képletű aminosav-észterekkel.

A vegyes anhidrid közepes aktivitása azzal a technikai előnnyel is jár, hogy csak csekély mértékű hőemelkedés figyelhető meg, és így nem lépnek fel hűtési problémák.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös megvalósítási módja szerint a reakciót két fázisban, vízben és vízzel nem, vagy csak csekély mértékben elegyedő oldószerben, így CH_2Cl_2 , AcOEt-ben végezzük, amelyekben az (I) általános képletű reakciótermék oldódik, azonban a kiindulási anyagok és a további reagensek (szerves tercier bázisok sói, szóda, foszfinsavas sók és mások) nem vagy csak kismértékben oldódnak.

A reakció racemizálódás nélkül (kisebb, mint 2%) játszódik le, és az oldószer és reagensek víztartalma nem zavar, mivel az eljárás megvalósítható vízben vagy kétfázisú rendszerekben is szerves (NEM, Et₃N és második) vagy előnyösen szervetlen bázisok (pl. szóda) jelenlétében.

Szerves vagy vegyes szerves közeg alkalmazása esetén a reakció után a szerves fázis vizes $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ -oldattal (pH=2), majd ezt követően szóda-bikarbonát oldattal végzett kirázással a kiindulási anyagoktól, valamint a szennyeződésektől megszabadíthatók. A keletkezett termék olaj formájában marad vissza a szerves fázis bepárlása után, és például hidrogénezéssel (R^3 =benzil- vagy nitrobenzilcsoport) vagy savas kezeléssel (R^3 =terc-butilcsoport) biológiailag aktív anyaggá alakíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek kiválóan gátolják az Angiotensin Converting Enzymes-t (ACE), illetve ilyen gátló anyagok előállításához köztitermékként szolgálnak, és így különböző típusú magas vérnyomások csökkentéséhez felhasználhatók. Ilyen vegyületek ismertek például a 4 344 949 US, 4 374 874 US, 4 350 704 US szabadalmi iratokból, az 50 800 EP, 31 741 EP, 51 020 EP, 49 658 EP, 49 605 EP, 29 488 EP, 46 953 EP és 52 870 EP közrebocsátási iratokból. Ezek a vegyületek továbbá a következő NSZK szabadalmi bejelentések tárgyát képezik: P 32 26 768.1, P 31 51 690.4, P 32 10 496.0, P 32 11 397.8, P 32 11 676.4, P 32 27 055.0, P 32 42 151.6, P 32 46 503.3 és P 32 46 757.5.

A következő példák közelebbről megvilágítják a találmány szerinti eljárást, anélkül, hogy a találmány köre a felsorolt példákra korlátozódna.

1. példa

Homogén eljárás

85 g S,S,S-2-aza-biciklo[3.3.0]oktán-3-karbonsav-benzil-észter-hidrokloridot és 88 g S,N-(1-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-alantint 500 ml metilén-kloridban szuszpendálunk. Ehhez 1 óra alatt keverés közben 120 ml etil-metil-foszfinsav-anhidridet (50%-os metilén-kloridos oldat formájában) és 200 ml trietil-amint adagolunk. 2 óra múlva vékonyréteg-kromatográfiásan (Kiesel-gél, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 50:10:3) ellenőrizzük a reakció lefutását. Abban az esetben, ha az aminosav-benzilészter még kimutatható, további 20 ml anhidridet és 50 ml trietil-amint adagolunk a reakcióelegyhez. Ezután a reakcióelegyet néhány órán keresztül (adott esetben 1 éjszakán keresztül) szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot metilén-kloriddal (500 ml) mintegy 1 liter ösztérfogatra higitjuk, és egyszer 500 ml káliumhidrogén-szulfát/káliumszulfát oldattal (50 g KHSO_4 és 100 g K_2SO_4 1 liter vízben), majd kétszer 500 ml vizes 5%-os NaCO_3 -oldattal extraháljuk. A szerves fázist szilárd nátrium-szulfáton szárítjuk és 2-3 cm-es Kiesel-gél rétegen szűrjük. Ezt 250 ml metilén-kloriddal vagy etil-acetáttal

moszuk, és a közel szintelen eluátumot bepároljuk. Kitermelés: az elméleti 85-95%-a. A kitermelés és a végtermék tisztasága ellenőrzésére a terméket az ismert módon katalitikusan debenzilezzük (metanol/Pd/C). A reakciótermék, az ((S)-NCl-S-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-S-2-aza-biciklo[3.3.0]oktán-3-karbonsav)éterből 80-90%-os kitermeléssel átkristályosítható. (Az (S)-2-aza-biciklo[3.3.0]oktán-3-karbonsav-benzil-észter-hidrokloridra vonatkoztatva.)
Olvadáspont 109 °C; $[\alpha]_D^{25} = +15,8^\circ$ (C=1, metanol).

2. példa

Kétfázisú eljárás

28,2 g (S,S,S)-2-aza-biciklo[3.3.0]oktán-3-karbonsav-benzil-észter-HCl-t és 29,5 g (S)-N-(etoxikarbonil-3-fenil-1-propil)-alanint 150 ml víz és 100 ml metilén-klorid elegyében feliszapolunk. Intenzív keverés közben lassan 70 g kálium-karbonát vagy ezzel egyenértékű szóda 150 ml vízben felvett oldatát, és ezzel egyidejűleg 150 ml metilén-kloridban felvett 25%-os metil-etil-foszfinsav-anhidridet, vagy ennek megfelelő mennyiségű, esetleg más koncentrációjú MEPA-t adagolunk. Eközben a pH értékét 9 és 10 között tartjuk, az adagolást mintegy 2 óra alatt befejezzük. A reakció teljes lejátszódását további 2 óra múlva vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgáljuk, az aminosav-benzil-észter jelenlétének szerves fázisban történő ellenőrzésével.

A reakcióelegyet további 250 ml metilén-kloriddal higitjuk és a vizes fázist elválasztjuk. A szerves fázist egyszer 100 ml vizes KHSO₄ és K₂SO₄ oldattal (50 g KHSO₄ és 100 g K₂SO₄/1 liter) és ezt követően egyszer 250 ml 5%-os vizes NaHCO₃/Na₂CO₃ oldattal extraháljuk. A szerves fázist 10 g nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó szintelen olaj az 1. példában megadott módon feldolgozható. A kristályos termék kitermelése 80-90%. Az ily módon kapott termék fizikai adatai alapján megegyezik az 1. példa szerint előállított termékkel, és kitűnik különleges tisztaságával. (≥99%) [Vékonyréteg-kromatográfia: Kiesel-gél készlemez (Merck AG.), SiO₂-60, CHCl₃/MeOH/HOAc 50:10:5].

A bázist adagolhatjuk automatikus titrátor segítségével is konstans pH érték mellett.

3. példa

Kétfázisú eljárás

29,0 g (S,S,S)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzil-észter-HCl-t és 29,5 g (S)-N-3-fenil-1-etoxikarbonil-propil-alanint 200 ml víz

és 100 ml metilén-klorid elegyében feliszapolunk. Lassan intenzív keverés közben 70 g kálium-karbonát (vagy ezzel ekvivalens mennyiségű szóda) 150 ml vízben felvett oldatát, és ezzel egyidejűleg 150 ml metilén-kloridban felvett 25%-os metil-etil-foszfinsav-anhidridet adagolunk. A pH értéke közben 9-10 között van. (Az oldószerkelet szerves komponenseként felhasználhatunk 3-metil-tetrahidropiránt is, ez esetben a pH értéke 7-9 között van.) Az adagolást mintegy 2 óra alatt befejezzük. A reakció teljes lefutását további 2 óra múlva vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgáljuk az aminosav-benzil-észter jelenlétének szerves fázisban történő ellenőrzésével.

A reakcióelegyet további 250 ml metilén-kloriddal higitjuk és a vizes fázist elválasztjuk. A szerves fázist egyszer 100 ml vizes KHSO₄ és K₂SO₄ oldattal (50 g KHSO₄ és 100 g K₂SO₄/1 liter), majd egyszer 250 ml vizes 5%-os NaHCO₃/Na₂CO₃ oldattal extraháljuk. Szerves fázist 10 g nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó szintelen olajat az 1. példával analóg módon feldolgozzuk.

A kapott terméket sósavval kristályos (S,S,S,S)-N-/(1-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-alanil/-oktahidroindol-2-karbonsav-hidrokloriddá alakítjuk, amelynek fizikai adatai megegyeznek az irodalomból ismert adatokkal: ikerion (amorf); $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ (c=1, metanol).

Az 1. példában leírt módon állíthatók elő a következő vegyületek:

4. példa

N-(1-*S*-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-*S*-alanil-*spiro*/biciklo[2.2.2]oktán-2,3'-pirrolidin/-5'-*S*-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,3 (s, 5H), 7,15 (s, 5H), 5,15 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,7-3,1 (m 3H), 2,9-2,4 (m, 2H), 2,3-1,0 (m, 18H), 1,2 (d+t, 6H) ppm.

5. példa

N-(1-*S*-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-*S*-alanil-2-azatriciklo[4,3,0,1^{6,9}]dekán-3-*S*-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,2 (s, 5H), 7,1 (s, 5H), 5,2 (s, 2H), 4,9-4,2 (m, 2H), 4,2 (q, 2H), 3,9-2,4 (m, 5H), 2,4-1,4 (m, 14H), 1,3 (d+t, 6H) ppm.

6. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-etil-S-tirozil-2-azatriciklo[4.3.0.1^{6,9}]dekán-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,2 (s, 5H, 7,0-6,6 (m, 4H), 5,2 (s, 2H), 4,9-3,0 (m, 12H), 4,2 (q, 2H), 3,0-0,9 (m, 15H), 1,2 (t, 2H) ppm.

7. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-transz-oktahidroizindol-1-S-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,35 (s, 5H), 7,2 (s, 5H), 5,1 (s, 2H), 4,5 (d, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,4-2,3 (m, 6H), 2,5-1,4 (m, 12H), 1,3 (t, 3H), 1,1 (d, 3H) ppm.

8. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2,3,3a,4,5,7a)-hexahidroindol-2-S-karbonsav-terc-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,2 (s, 5H), 6,0-5,4 (m, 2H), 4,6-3,9 (m, 4H), 3,8-0,8 (m, 20H), 1,4 (s, 9H) ppm.

9. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2S,3aS,7aR)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,4 (s, 5H), 7,2 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,9-4,2 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,9-2,4 (m, 6H), 2,4-1,4 (m, 12H), 1,25 (d+t, 6H) ppm.

10. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2S,3aS,6aS)-oktahidrociklopenta(b)pirrol-2-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,3 (s, 5H), 7,2 (s, 5H), 5,2 (s, 2H), 4,9-4,2 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,9-2,4 (m, 6H), 2,4-1,4 (m, 10H), 1,3 (d+t, 6H), ppm.

11. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-Nn-benzil-oxi-karbonil-S-lizil-(2S,3aS,6aS)-oktahidrociklopent(b)pirrol-2-karbonsav-terc-butilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,3 (s, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 5,0-3,6 (m, 4H), 3,6-3,0 (m, 4H), 2,5-0,9 (m, 30H), 1,27 (t, 3H), 1,2 (s, 9H) ppm.

12. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2S,3aR,6aR)-oktahidrociklopenta(b)pirrol-2-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,3 (s, 5H), 7,1 (s, 5H), 5,2 (s, 2H), 4,9-4,3 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,9-2,5 (m, 6H), 2,4-1,4 (m, 10H), 1,3 (d+t, 6H) ppm.

25

13. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2S,3aR,6aS)-oktahidrociklopenta(b)pirrol-2-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,3 (s, 5H), 7,1 (s, 5H), 5,2 (s, 2H), 4,8-4,2 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,9-2,5 (m, 6H), 2,4-1,4 (m, 10H), 1,3 (d+t, 6H) ppm.

35

14. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-S-2-azabiciklo[2.2.2]oktán-3-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,2 (s, 5H), 7,08 (s, 5H), 5,1 (s, 2H), 4,5-4,2 (m, 1H), 4,1 (q, 2H), 3,9-3,1 (m, 16H), 1,4-1,1 (d+t, 6H) ppm.

45

15. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-3S-exo-2-azabiciklo[2.2.1]heptán-3-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,1 (s, 5H), 7,0 (s, 5H), 5,0 (s, 2H), 4,5-3,9 (m, 3H), 3,8-3,1 (m, 2H), 3,0-1,0 (m, 12H), 1,32 (d+t, 6H) ppm.

55

16. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-2-azaspiro[4.5]dekán-3-S-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,2 (s, 5H), 7,1 (s, 5H), 5,1 (s, 2H), 4,4-4,0 (m, 2H), 4,2 (q, 2H), 3,7-3,0 (m, 4H), 2,9-1,0 (m, 10H), 1,3 (d+t, 6H) ppm.

17. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-spiro[biciklo[2.2.1]heptán-2,3'-pirrolidin-5']-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,3 (s, 5H), 7,15 (s, 5H), 5,15 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,4-4,0 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,7-3,0 (m, 4H), 2,9-2,5 (m, 2H), 2,4-1,0 (m, 16H), 1,2 (d+t, 6H) ppm.

18. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-O-metil-S-tirozil-(2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,2 (s, 5H), 7,1-6,5 (2d, 4H), 4,4-4,0 (m, 3H), 3,9-3,0 (m, 3H), 3,5 (s, 3H), 2,9-1,2 (m, 17H), 1,3 (t, 3H) ppm.

19. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-(2S,3aR,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,2 (s, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,9-4,2 (m, 1H), 3,9-2,4 (m, 6H), 2,4-1,4 (m, 23H), 1,3 (d+t, 6H) ppm.

20. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2S,3aR,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,35 (s, 5H), 7,2 (s, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,9-4,2 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,9-2,4 (m, 6H), 2,4-1,4 (m, 12H), 1,25 (d+t, 55 6H) ppm.

21. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2S,3aR,7aR)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,4 (s, 5H), 7,2 (s, 5H), 5,2 (s, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,1 (q, 2H), 3,4-2,3 (m, 6H), 2,4-1,3 (m, 12H), 1,3 (t, 3H), 1,1 (d, 3H) ppm.

22. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-Nn-benzil-oxi-karbonil-S-lizil-(2S,3aR,7aR)-oktahidroindol-2-karbonsav-terc-butilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,2 (s, 5H), 7,1 (s, 5H), 5,4 (s, 2H), 4,2 (q, 2H), 2,8-2,3 (m, 4H), 2,0-1,0 (m, 20H), 1,0 (s, 3H) ppm.

23. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-S-prolin-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,2 (s, 5H), 5,2 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,6-3,0 (m, 3H), 2,9-1,8 (m, 2H), 1,3 (t, 3H), 1,15 (d, 2H) ppm.

24. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil)-S-alanil-S-(1,2,3,4)-tetrahydroizokinolin-3-karbonsav-terc-butilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,2 (s, 4H), 4,3 (m, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,9-3,0 (m), 1,23 (d, 3H), 1,05 (s, 9H) ppm.

25. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-S-alanil-(2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-benzilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,13 (s, 10H), 5,2 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,12 (q, 2H), 4,5-3,0 (m, 3H), 2,9-1,0 (m, 11H), 1,23 (t, 3H), 1,20 (d, 3H) ppm.

26. példa

N-(1-S-Etoxikarbonil-3-fenil-propil)-Nn-benzil-oxi-karbonil-S-lizil-(2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karbonsav-terc-butilészter

¹H-NMR-adatok (CDCl₃) δ=7,2 (s, 10H), 5,2 (s, 2H), 4,2 (q, 2H), 2,8-2,3 (m, 4H), 2,0-1,0 (m, 20H), 1,0 (s, 9H) ppm.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű és csillaggal jelzett kiralitáscentrumain S-konfigurációjú N-alkilezett dipeptid-származékok előállítására, a képletben

n értéke 1 vagy 2,
R jelentése ciklohexilcsoport vagy fenilcsoport,

R¹ jelentése metilcsoport, alkoxiré-
szében 1-4 szénatomos para-alk-
oxi-benzilcsoport vagy -(benzil-
oxi-karbonil-amino)-butil-csoport,

R² jelentése 1-4 szénatomos alkilcso-
port,

R³ jelentése hidrogénatom, 1-4 szén-
atomos alkilcsoport vagy alkilré-
szében 1-4 szénatomos fenil-alkil-
csoport,

R⁴ és R⁵ az őket hordozó atomokkal együtt
telített öttagú és egy nitrogénato-
mos gyűrűt képeznek; vagy teli-
tett öt- vagy hattagú és egy nit-
rogénatomos gyűrűt képeznek,
amelyek 5 vagy 6 szénatomos kar-
bociklusos gyűrűvel kondenzálva
vannak, vagy a hattagú hetero-
gyűrű -CH₂- vagy -CH₂-CH₂-cso-
porttal van áthidalva vagy azt öt-
tagú heterogyűrű 7 vagy 8 szén-
atomos dicikloalkánnal van spiro-
kondenzálva; vagy 2-aza-triciklo-
-dekanrendszer képeznek,

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános
képletű vegyületet, a képletben
n, R, R¹ és R² jelentése a tárgyi körben
megadott,

valamely (III) általános képletű foszfinsav-
-anhidrid jelenlétében, a képletben

R⁶ és R⁷ valamint R⁸ és R⁹ jelentésében ket-
tő-kettő azonosan 1-4 szénatomos alkilcso-
port,

valamely (IV) általános képletű vegyülettel
reagáltatunk, a képletben

R³, R⁴ és R⁵ jelentése a tárgyi körben meg-
adott,

pH=7-12 értékű közegben +50 °C alatti hő-
mérsékleten.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal
jellemezve, hogy foszfinsav-anhidridként
etil-metil-foszfinsav-anhidridet alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljé-
rás, azzal jellemezve, hogy pH=7-12 értékű

közegként inert szerves oldószer és szerves
tercier-amin elegyét alkalmazzuk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal
jellemezve, hogy etil-metil-foszfinsav-anhid-
ridet és pH=7-10 értékű, vizes szervesetlen
bázisból és vízzel nem, vagy csak mérsékel-
ten elegyedő szerves oldószerből, előnyösen
metilén-kloridból, etil-acetáttól, vagy 3-me-
til-tetrahidrospiránból álló kétfázisú rend-
szert alkalmazunk.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljé-
rás, azzal jellemezve, hogy vizes szervesetlen
bázisból és vízzel nem, vagy csak mérsékel-
ten elegyedő szerves oldószerből álló kétfá-
zisú rendszert alkalmazunk, amelynek során
a bázist pH vezérlésű autotitrátor segítségé-
vel adagoljuk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike sze-
rinti eljárás (S,S,S,S,S)-N-/(1-etoxikarbonil-
-3-fenil-propil)-alanil/-oktahidroindol-2-kar-
bonsav-benzilészter előállítására, azzal jelle-
mezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiin-
dulási vegyületeket reagáltatjuk.

7. Az 1-5. igénypontok bármelyike sze-
rinti eljárás N-/(1(S)-etoxikarbonil-3-fenil-
-propil)-(S)-alanil/-3aR,7aS-oktahidroindol-2-
(S)-karbonsav-benzilészter előállítására, azzal
jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált
kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

8. Az 1-5. igénypontok bármelyike sze-
rinti eljárás (S,S,S,S,S)-N-/(1-etoxikarbonil-
-3-fenil-propil)-alanil/-dekahidrozokinolin-3-
-karbonsav-benzilészter előállítására, azzal
jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált
kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

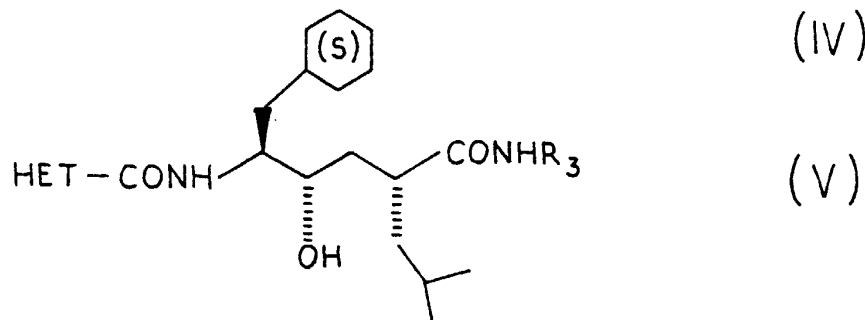
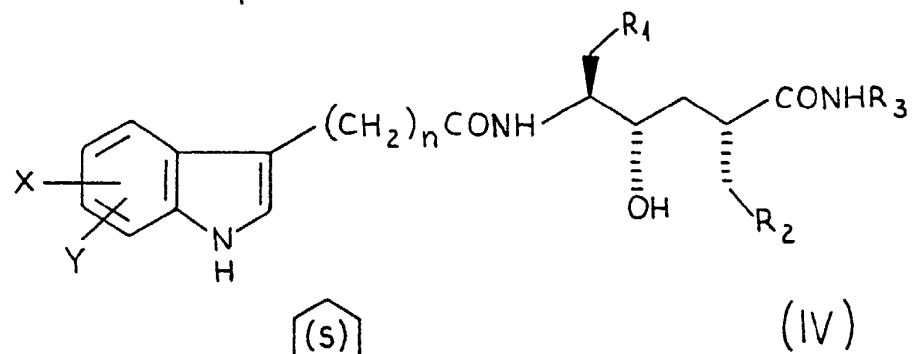
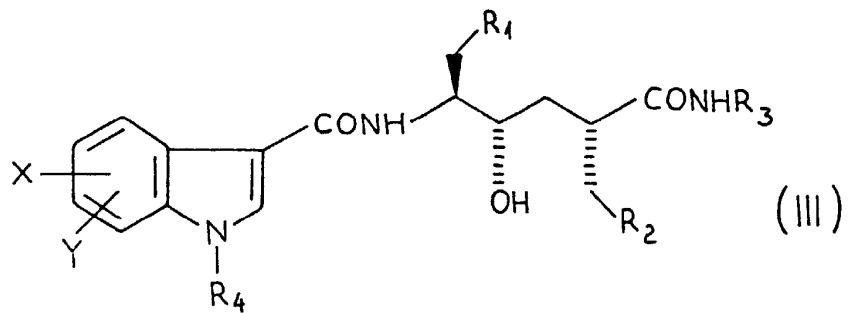
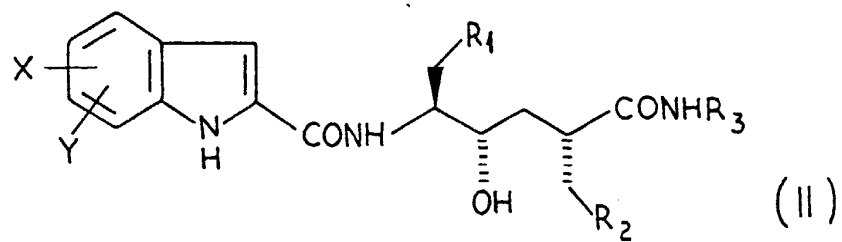
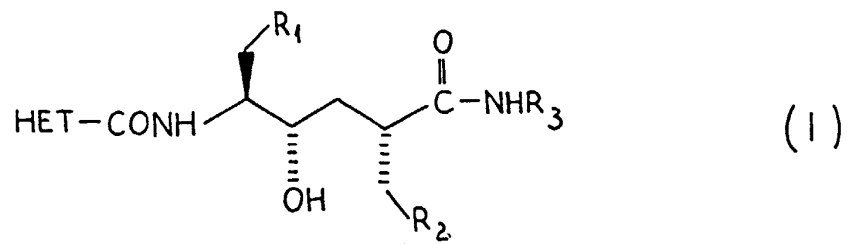
9. Az 1-5. igénypontok bármelyike sze-
rinti (S,S,S)-N-/(1-etoxikarbonil-3-fenil-pro-
pil)-alanil/-tetrahidrozokinolin-3-karbonsav-
-benzilészter előállítására, azzal jellemezve,
hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási
vegyületeket reagáltatjuk.

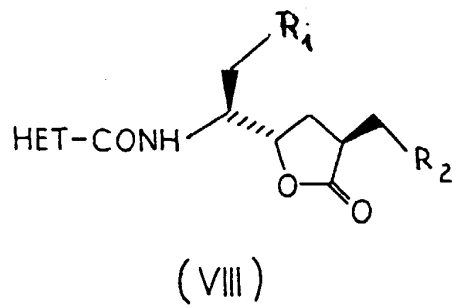
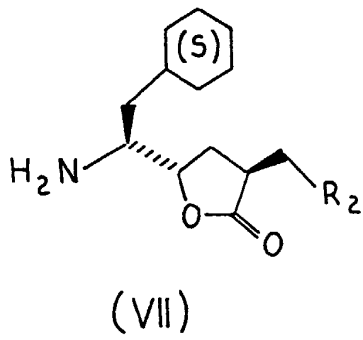
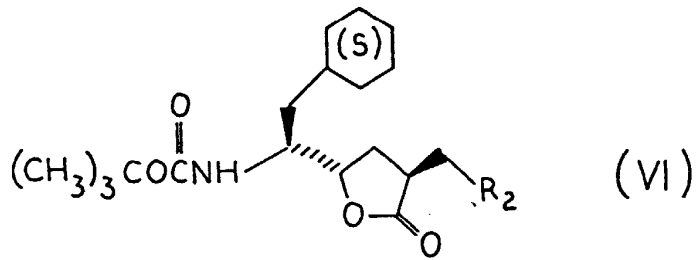
10. Az 1-5. igénypontok bármelyike sze-
rinti eljárás N-(1-etoxikarbonil-3-fenil-pro-
pil)-alanil-2-aza-biciklo[3.3.0]oktán-3-karbon-
sav-benzilészter előállítására, azzal jellemez-
ve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindu-
lási vegyületeket reagáltatjuk.

11. A 7-10. igénypontok bármelyike sze-
rinti eljárás a benzilészter helyett a megfe-
lelő terc-butilészter előállítására, azzal jelle-
mezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiin-
dulási vegyületeket reagáltatjuk.

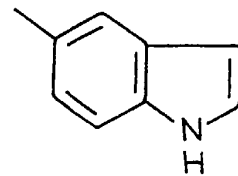
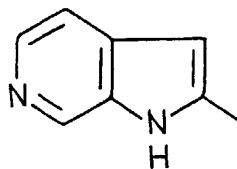
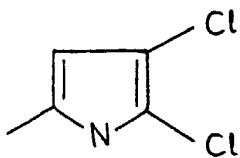
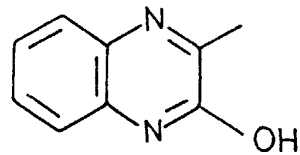
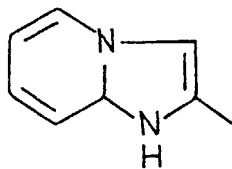
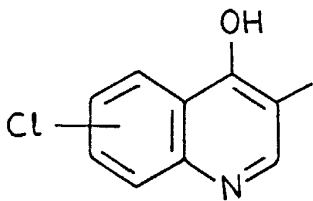
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
R-4967 - KJK

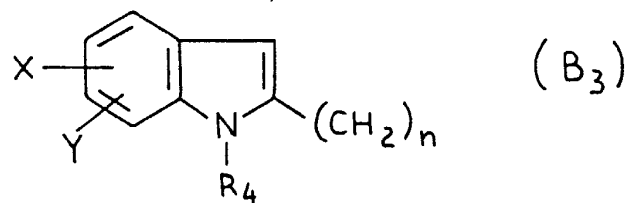
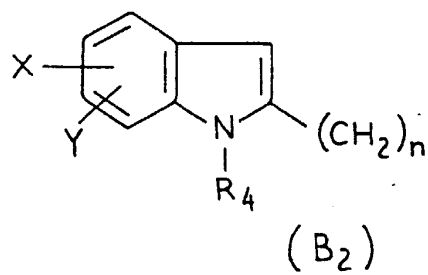
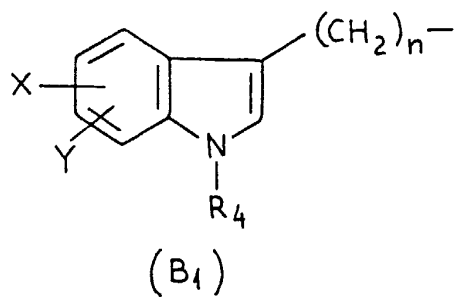
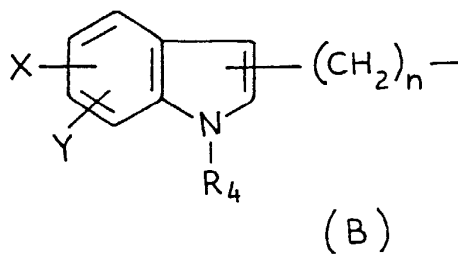
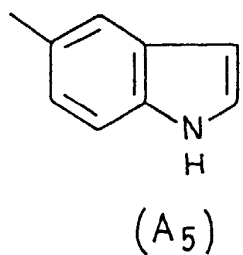
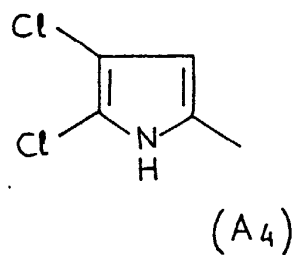
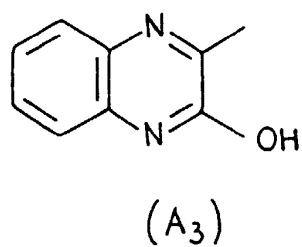
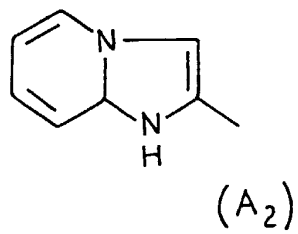
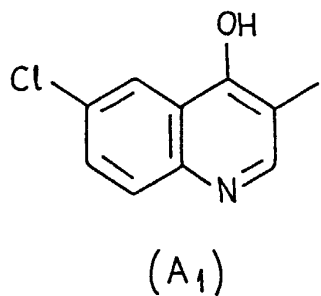
91.3520.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató

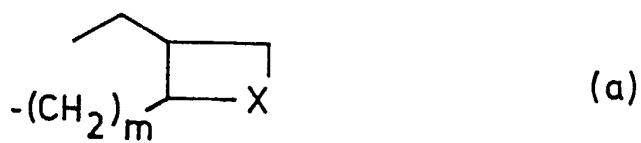
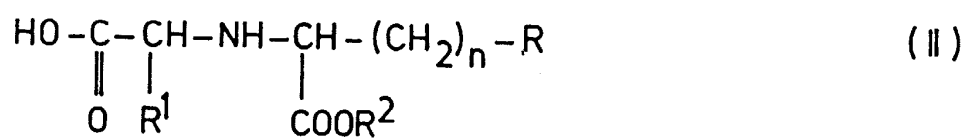
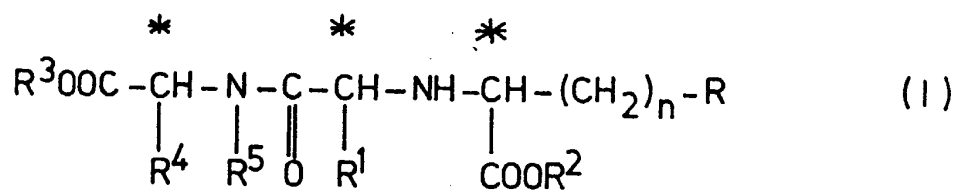


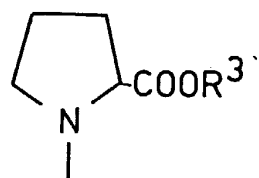


A. képlet-csoport

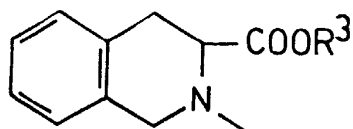




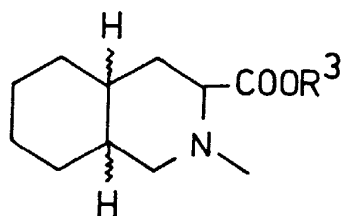




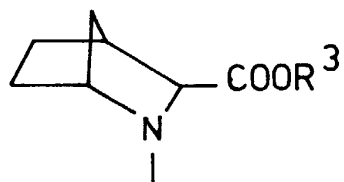
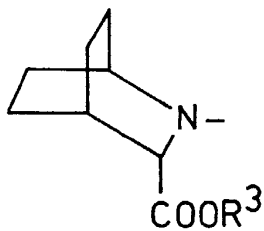
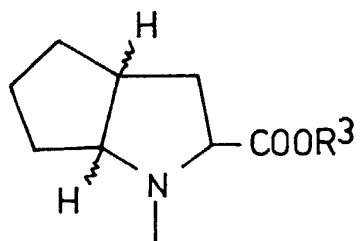
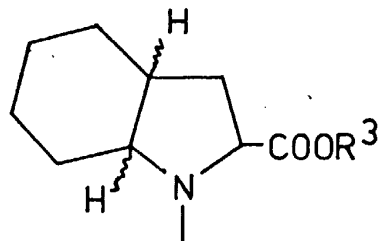
A

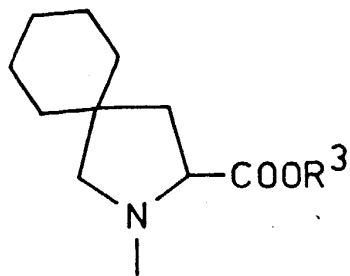


C -

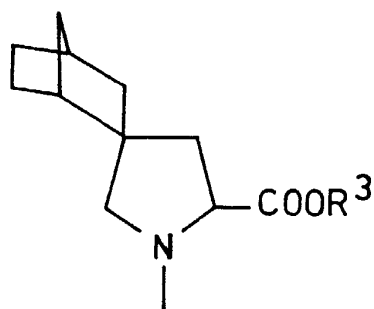


D

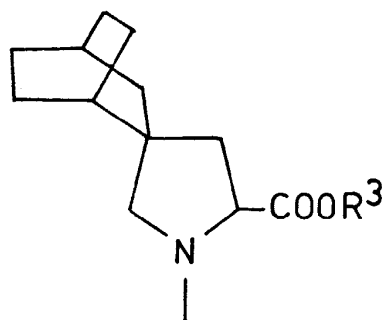




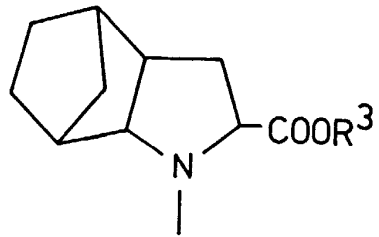
I



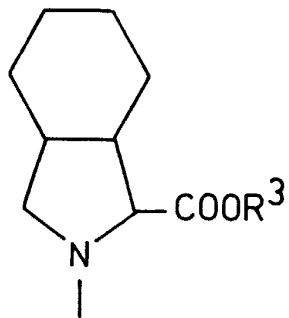
K



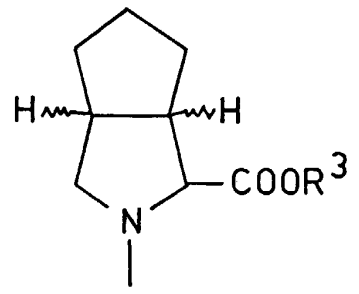
L



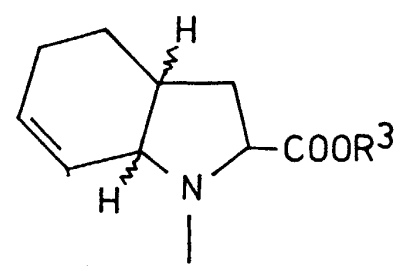
M



0



P



Q