SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

278095

(21) Číslo prihlášky: 395-86

(22) Dátum podania: 20.01.86

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 8501522, 8501523, 8501524

(32) Dátum priority: 22.01.85, 22.01.85, 22.01.85

(33) Krajina priority: GB, GB, GB

(43) Dátum zverejnenia: 15.01.92

(45) Dátum oznámenia o udelení vo Vestníku: 06.12.95

(86) Číslo PCT:

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[6]:

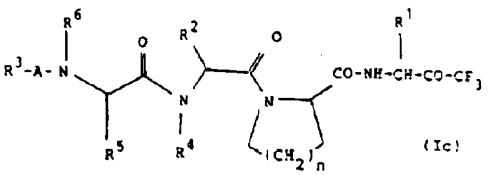
C 07 K 5/04 //
A 61 K 38/00

(73) Majiteľ patentu: Zeneca Inc., Wilmington, DE, US;

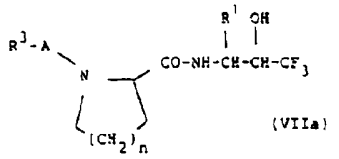
(72) Pôvodca vynálezu: BERGESON Scott Haven, Wilmington, DE, US;
EDWARDS Philip Duke, Wilmington, DE, US;
SCHWARTZ John Anthony, Wilmington, DE, US;
SHAW Andrew, Wilmington, DE, US;
STEIN Mark Morris, Wilmington, DE, US;
TRAINOR Diane Amy, Wilmington, DE, US;
WILDONGER Richard Alan, Wilmington, DE, US;
WOLANIN Donald John, Wilmington, DE, US;

(54) Názov vynálezu: **Peptidické deriváty, spôsob ich výroby a ich použitie**

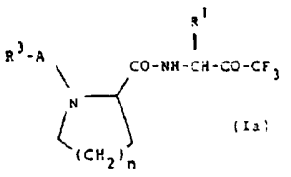
(57) Anotácia:
Peptidické deriváty majú všeobecné vzorce Ia, Ib a Ic, kde n má hodnotu 1, R^1 je C_{1-4}-alkyl, A je zvyšok -NH.CO-, -O.CO- alebo -CO-. R^4 a R^6 znamenajú vždy vodík, R^5 je prípadne substituovaný C_{1-4}-alkyl, R^2 je prípadne substituovaný fenyl, benzyl alebo C_{1-4}-alkyl a R^3 je priamy, rozvetvený alebo cyklický organický zvyšok, a ich farmaceuticky použiteľné soli. Spôsob ich výroby spočíva v oxidácii zlúčenín všeobecných vzorcov VIIa, VIIb alebo VIIc, v prípadnej modifikácii zvyšku R^3 a v prípadnom prevedení produktu na soľ. Farmaceutické prostriedky obsahujú ako účinné látky vyššie uvedené zlúčeniny.



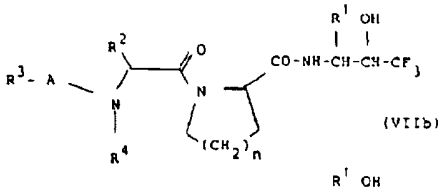
(Ic)



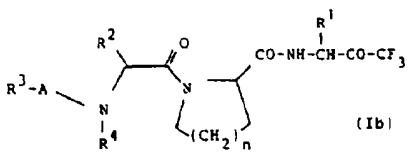
(VIIa)



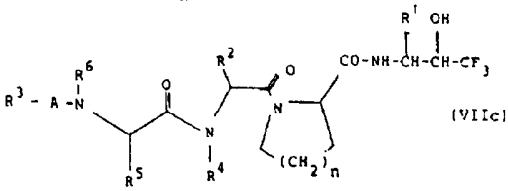
(Ia)



(VIIb)



(Ib)



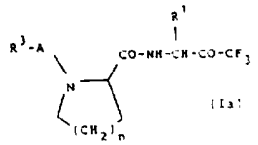
(VIIc)

Oblasť techniky

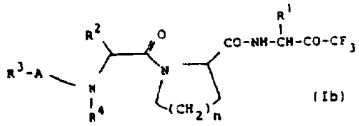
Vynález sa týka peptidických derivátov substituovaných zvyškom trifluórmetylketónu. Tieto látky pôsobia ako inhibítory elastázy leukocytov človeka a sú teda užitočné všade tam, kde je takáto inhibícia požadovaná, ako sú nástroje a zariadenia pri farmakologických, diagnostických a podobných činnostiach, a pri liečbe degeneratívnych chorôb tkaniva, ako je rozdutie pľúc, ateroskleróza, reumatoidná artritída a osteoartritída teplokrvných živočíchov. Vynález tiež opisuje spôsob výroby týchto peptidických derivátov a farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto peptidické deriváty ako účinné látky.

Podstata vynálezu

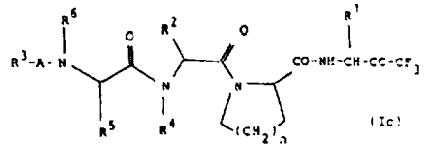
Vynález opisuje substituované peptidické deriváty, ktoré možno opísať všeobecnými vzorcami Ia, Ib a Ic



(Ia)



(Ib)



(Ic)

v ktorých n má hodnotu 1; R^1 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; A znamená zvyšok -NH.CO-, -O.CO- alebo -CO-, R^2 predstavuje fenylovú skupinu, benzylovú skupinu alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú benzyloxykarbonylovou skupinou, benzyloxykarbonylaminoskupinou, fenylsulfonylaminoskupinou alebo (fenylsulfonylamino)karbonylovou skupinou; R^4 a R^6 znamenajú atómy vodíka; R^5 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú benzyloxykarbonylovou skupinou alebo benzyloxykarbonylaminoskupinou a R^3 znamená

(1) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karboxylovou skupinou, 2-(alkoxy)etoxyskupinou obsahujúcou v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, adamantylovou skupinou, morfolinylovou skupinou, pyridylovou skupinou, tienylovou skupinou, oxopyrolidinylovou skupinou, fenylovou skupinou, alkoxykarbonylfenylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karboxyfenylovou skupinou, fenoxyskupinou, alkoxykarbonylfenoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karbamoylfenoxyskupinou, (karbamoylmetyl)fenoxyskupinou, benzylaminokarbonylovou skupinou, benzénsulfonylaminoskupinou, (metánsulfonylamino)karbonylovou skupinou, (benzénsulfonylamino)karbonylovou skupinou, (naftalénsulfonylamino)karbonylovou skupinou, (adamantánsulfonylamino) karbonylovou skupinou alebo (chlórbenzénsulfonylaminokarbonyl)fenylovou skupinou,

(2) naftylovú skupinu, aminochlórfenylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, prípadne substituovanú hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karboxylovou skupinou, jedným alebo dvoma atómami halogénov, (metánsulfonylamino)karbonylovou skupinou, (naftalénsulfonylamino)karbonylovou skupinou alebo /N-benzyl-(4-brómbenzénsulfonyl)amino/karbonylovou skupinou,

(3) zvyšok vzorca $W.SO_2.NH.CO.fenyl-$, kde W znamená fenylovú skupinu, prípadne substituovanú halogénom alebo nitroskupinou,

(4) zvyšok vzorca $Y.CO.NH.(CH_2)_m-$, kde m je celé číslo s hodnotou 2 až 5 a Y predstavuje fenylovú skupinu, difenylmetylovú skupinu, fenoxymetylovú skupinu, benzyloxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, (alkoxykarbonyl)fenylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 2-pyridyletoxyskupinu alebo karboxyfenylaminoskupinu,

(5) cyklopentylovú skupinu alebo undecylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo karboxylovou skupinou,

(6) 2-fenylvinylovú skupinu, prípadne substituovanú na fenylovom kruhu alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karboxylovou skupinou alebo (chlórbenzénsulfonylamino)karbonylovou skupinou, alebo

(7) 2-(ureidokarbonyl)vinylovú, bis(benzyloxymetyl)-metylovú skupinu alebo bis(2-fenoxyetyl)metylovú skupinu, a ich farmaceuticky použiteľné soli.

Výhodné sú tie zlúčeniny podľa vynálezu, v ktorých R^1 predstavuje alkylovú skupinu s 3 atómami uhlíka.

Medzi zvlášť vhodné zlúčeniny podľa vynálezu patria zlúčeniny vyššie uvedených všeobecných vzorcov, v ktorých R^1 znamená izopropylovú skupinu; R^2 predstavuje zvyšok vybraný zo skupiny zahrňujúcej

(I) alkylové skupiny s 2 až 3 atómami uhlíka,

(II) (q) etylovú skupinu substituovanú aralkoxykarbonylovou skupinou, v ktorej aralkoxylová časť obsahuje 7 atómov uhlíka,

(w) butylovú skupinu substituovanú arylsulfónamidoskupinou, kde arylová časť obsahuje 6 atómov uhlíka,

(x) etylovú skupinu substituovanú acylsulfónamidoskupinou so 7 atómami uhlíka (napríklad 2-(fenylsulfonylaminokarbonyl)etylovú skupinu,

(z) butylovú skupinu substituovanú aralkyloxykarbonylaminoskupinou, v ktorej aralkoxylová časť obsahuje 7 atómov uhlíka (napríklad benzyloxykarbonylaminoskupinou),

(cc) metylovú skupinu substituovanú arylovou skupinou so 6 atómami uhlíka a

(III) arylovú skupinu so 6 atómami uhlíka;

R^3 predstavuje zvyšok vybraný zo skupiny zahrňujúcej

(I) rozvetvenú skupinu so 4 atómami uhlíka,

(II) alkylovú skupinu s 5 atómami uhlíka a 2 kyslíkmi,

(III) (k) etylovú skupinu substituovanú arylkarbonylaminoskupinou obsahujúcou v arylovej časti 6 atómov uhlíka,

(l) etylovú skupinu substituovanú arakylkarbonylaminoskupinou obsahujúcou v aralkylovej časti 13 atómov uhlíka,

(n) etylovú skupinu substituovanú aralkylamino-

karbonylovou skupinou, v ktorej alkylová časť obsahuje 7 atómov uhlíka,

(o) alkylovú skupinu s 2 až 10 atómami uhlíka substituovanú karboxylovou skupinou,

(w) alkylovú skupinu s 5 atómami uhlíka substituovanú arylsulfónamidoskupinou, ktorej arylová časť obsahuje 6 atómov uhlíka,

(x) etylovú skupinu substituovanú acylsulfónamidovým zvyškom, vybranú zo skupiny zahrňujúcej 2-metylsulfonylaminokarbonyl)etylovú skupinu, 2-(fenylsulfonylaminokarbonyl)etylovú skupinu, 2-/(1-adamantyl)-sulfonylaminokarbonyl/etylovú skupinu a 2-/(1-naftyl)-sulfonylaminokarbonyl/etylovú skupinu,

(y) alkylovú skupinu s 2 až 10 atómami uhlíka a substituovanú metoxykarbonylovou skupinou,

(z) alkylovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka a substituovanú aralkoxykarbonylovým zvyškom so 7 atómami uhlíka v aralkoxylovej časti,

(aa) etylovú skupinu substituovanú alkoxykarbonylaminoskupinou, v ktorej alkylová časť obsahuje 4 atómy uhlíka, a alkylovú skupinu s 5 atómami uhlíka a substituovanú alkoxykarbonylaminoskupinou, v ktorej alkoxylová časť obsahuje 2 atómy uhlíka a je na koncovom atóme uhlíka naviazaná priamou väzbou na uhlíkový atóm heterocyklického zvyšku obsahujúceho 5 atómov uhlíka a 1 atóm dusíka,

(bb) 3-propylovú skupinu substituovanú aryloxyalkylkarbonylaminoskupinou, v ktorej arylová časť obsahuje 6 atómov uhlíka a alkylovou časťou je metylová skupina,

(cc) metylovú alebo butylovú skupinu substituovanú arylovým zvyškom so 6 atómami uhlíka, a rozvetvenú alkylovú skupinu s 5 atómami uhlíka a substituovanú dvoma arylovými skupinami, z ktorých každá obsahuje 6 atómov uhlíka,

(dd) zvyšok vybraný zo skupiny zahrňujúcej alkylové skupiny s 1 alebo 2 atómami uhlíka, substituované arylovým zvyškom so 6 atómami uhlíka, tento arylový zvyšok je substituovaný karboxylovou skupinou, metylovú skupinu substituovanú arylovým zvyškom so 6 atómami uhlíka, ktorý je substituovaný metoxykarbonylovou skupinou, etylovú skupinu substituovanú arylovým zvyškom so 6 atómami uhlíka, ktorý je substituovaný etoxykarbonylovou skupinou, a etylovú skupinu substituovanú arylovým zvyškom so 6 atómami uhlíka, ktorý je substituovaný acylsulfónamidoskupinou so 7 atómami uhlíka,

(ee) etylovú skupinu substituovanú cykloalkylovým zvyškom s 10 atómami uhlíka (napríklad 1-adamantyl-etylovú skupinu),

(ff) etylovú skupinu substituovanú alifatickým heterocyklickým zvyškom so 4 atómami uhlíka, 1 atómom dusíka a 1 atómom kyslíka (napríklad 2-(4-morfolinyl)etylovú skupinu),

(gg) alkylovú skupinu s 1 až 2 atómami uhlíka a substituovanú aromatickým heterocyklickým zvyškom so 4 atómami uhlíka a 1 atómom síry (napríklad (2-tiofenyl)metylovú skupinu alebo 2-(3-tiofenyl)etylovú skupinu) a etylovú skupinu substituovanú aromatickým heterocyklickým zvyškom s 5 atómami uhlíka a 1 atómom dusíka,

(jj)-(l) alkylovú skupinu s 5 atómami uhlíka a substituovanú arylureidoskupinou, kde arylová časť obsahuje 6 atómov uhlíka a je ďalej substituovaná etoxykarbonylovou alebo karboxylovou skupinou,

(zz) propylovú skupinu substituovanú aryloxylovou skupinou so 6 atómami uhlíka v arylovej časti, a rozvetvenú alkylovú skupinu s 5 atómami uhlíka a substituovanú dvoma aryloxyskupinami, z ktorých každá obsahuje 6 atómov uhlíka,

(zzz) metylovú alebo propylovú skupinu substituovanú aryloxylovým zvyškom so 6 atómami uhlíka, tento zvyšok je ďalej substituovaný aminokarbonylovou skupinou, a metylovú skupinu substituovanú aryloxyskupinou so 6 atómami uhlíka, pričom táto aryloxyskupina je ďalej substituovaná etoxykarbonylovou skupinou,

(IV) fenylovú alebo naftylovú skupinu,

(V) arylovú skupinu so 6 atómami uhlíka, substituovanú zvyškom vybraným zo skupiny zahrňujúcej atóm fluóru, hydroxylovú skupinu, karboxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, metoxykarbonylovú skupinu, etoxykarbonylovú skupinu, acylsulfónamidoskupinu s 2 atómami uhlíka (napríklad 4-(metylsulfónaminokarbonyl)fenylovú skupinu), acylsulfónamidoskupinu so 7 atómami uhlíka (napríklad 4-(fenylsulfonylaminokarbonyl)fenylovú alebo 4-/(4-(chlórfenyl)sulfonylaminokarbonyl/fenylovú alebo 4-/(4-(brómfenyl)sulfonylaminokarbonyl/fenylovú skupinu, acylsulfonylamidoskupinu s 11 atómami uhlíka (napríklad 4-(1-naftylsulfonylaminokarbonyl/fenylovú skupinu), acylsulfónamidoskupinu so 14 atómami uhlíka (napríklad 4-(4-brómfenylsulfonylamino(benzyl)karbonyl)fenylovú skupinu), ďalej arylovú skupinu so 6 atómami uhlíka a substituovanú 2 atómami chlóru alebo arylovú skupinu so 6 atómami uhlíka a substituovanú jedným atómom chlóru a jednou aminoskupinou,

(VI)-(1) cykloalkylovú skupinu s 5 atómami uhlíka a substituovanú karboxylovou skupinou alebo etoxykarbonylovou skupinou a

(X) alkenylovú skupinu s 2 atómami uhlíka a substituovanú zvyškom vybraným zo skupiny zahrňujúcej karboxylovú skupinu, karboxyfenylovú skupinu (napríklad E-4-karboxyfenylovú skupinu), etoxykarbonylovú skupinu, ureidokarbonylovú skupinu (napríklad Z-(3-aminokarbonylamino-3-oxo-1-propenylovú skupinu), acylsulfónamidoskupinu (napríklad 4-/(4-chlórfenyl)-sulfonylaminokarbonyl/fenylovú skupinu) a 4-karboxyfenylovú skupinu (napríklad E-2-(4-karboxyfenyl)-etenylovú skupinu),

R^5 je vybraný zo skupiny zahrňujúcej

(I) n-butylovú skupinu,

(II)-(q) etylovú skupinu substituovanú aralkoxykarbonylovou skupinou, kde aralkylová časť obsahuje 7 atómov uhlíka a

(II)-(z) butylovú skupinu substituovanú aralkyloxykarbonylaminoskupinou, v ktorej aralkylová časť obsahuje 7 atómov uhlíka.

Pre zlúčeniny podľa vynálezu platia nasledujúce obmedzenia:

(1) alkylové skupiny môžu mať priamy alebo rozvetvený reťazec.

(2) žiadny atóm uhlíka alkylového zvyšku nemôže byť priamo naviazaný na dva heteroatómy.

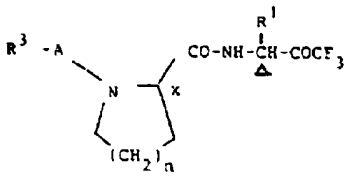
(3) žiadny heteroatóm nemôže byť priamo naviazaný na atóm síry, dusíka alebo kyslíka a

(4) alkenylové skupiny v odseku X vo význame symbolu R^3 nesmú byť 1,1-disubstituované a atóm uhlíka, z ktorého vychádza dvojitá väzba, nesmie byť priamo naviazaný na kyslík alebo dusík.

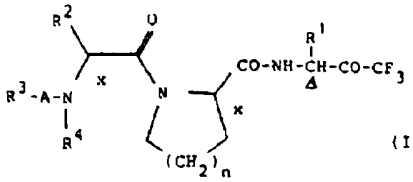
Medzi soli zlúčenín všeobecných vzorcov Ia, Ib a Ic patria farmaceuticky použiteľné adičné soli so zásadami alebo kyselinami, ako adičné soli s minerálnymi kyselinami, napríklad s kyselinou chlorovodíkovou,

alebo s organickými kyselinami, napríklad s kyselinou citrónovou, maleínovou, fumarovou alebo octovou. Adičné soli so zásadami zahrňujú soli získané pôsobením hydroxidov alkalických kovov, ako hydroxidu sodného, uhličitanov a hydrogénuhličitanov alkalických kovov, hydroxidov kovov alkalických zemín a solí s organickými amínmi. Tieto soli možno vyrobiť rozpustením peptidického derivátu v zmesi vody a organického rozpúšťadla zmiešateľného s vodou, pridaním vodného roztoku zásady a izoláciou soli z vodného roztoku.

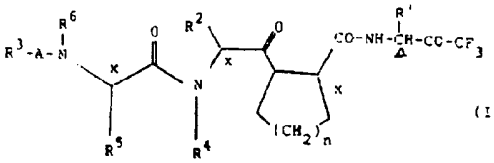
Výhodné zlúčeniny podľa vynálezu majú konfiguráciu S (t.j. konfiguráciu, ktorá sa vyskytuje v prírodných L-aminokyselinách) na chirálnych centrách označených v nižšie uvedených všeobecných vzorcoch IIa, IIb a IIc hviezdičkou (x). Syntetickými metódami opísanými nižšie v metódach A a B vzniká zmes diastereomérov ako dôsledok prítomnosti produktov s R aj S konfiguráciou na chirálnom centre označenom symbolom x. Separačnými a syntetickými metódami opísanými nižšie v metódach C a D sa získavajú zlúčeniny, ktoré sú v podstate enantiomérne a diastereomérne čisté. Výhodné sú zlúčeniny s konfiguráciou S na centre označenom symbolom Δ



(IIa)



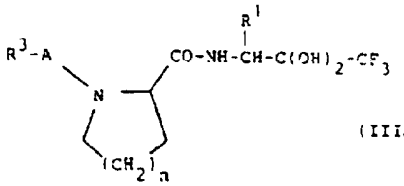
(IIb)



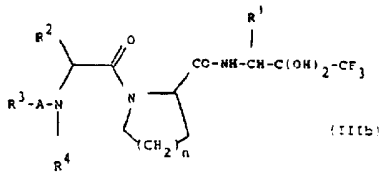
(IIc)

Je pochopiteľné, že jednotlivé izoméry nemajú rovnakú účinnosť, a že teda je výhodné použiť účinnejší izomér. Vynález zahrňuje tak diastereomérnu zmes, ako i aktívne S a R izoméry.

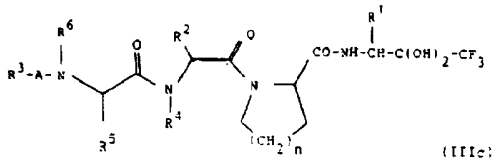
Je zrejmé, že trifluórmetylketóny môžu existovať ako solváty, najmä hydráty, zodpovedajúce nižšie uvedeným všeobecným vzorcom IIIa, IIIb a IIIc. I tieto formy patria do rozsahu vynálezu.



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

Peptidické deriváty všeobecných vzorcov Ia, Ib a Ic sa výhodne pripravujú z komerčne dostupných α-aminokyselín (t.j. z tých, v ktorých je skupina NH_2 naviazaná na atóm uhlíka susediaci so skupinou - CO-OH). Vzhľadom na to sú výhodné zvyšky vo význame symbolov R^2 a R^5, vo vyššie uvedených vzorcoch tri- a tetrapeptidických derivátov, zvyšky odvodené od niektorej z nasledujúcich aminokyselín:
alanínu, valínu, norvalínu, leucínu, izoleucínu, norleucínu, fenylalanínu, tryptofánu, tyrozínu, asparagínu, glutamínu, kyseliny asparagovej, kyseliny glutamovej, lyzínu, treonínu, serínu, kyseliny α-aminomaslovej a fenylglycínu.

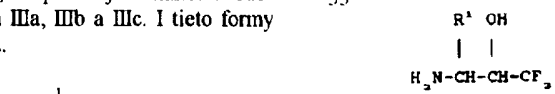
Do výhodnej skupiny zlúčenín podľa vynálezu patria látky uvedené v hlavných názvoch príkladov č. 6, 11, 15-18, 20-28, 51-56, 58, 59, 62, 63, 65, 68, 71, 72, 74, 75, 77-79, 84-90, 93-108, 110, 111, 114, 115, 117, 119, 121-126. Z týchto látok sú ešte výhodnejšie zlúčeniny uvedené v názvoch príkladov č. 16, 24, 27, 52, 58, 71, 74, 77-79, 85, 89, 93-96, 98, 100, 104-107, 110, 114, 115, 119 a 123-125, a najvýhodnejšie sú zlúčeniny uvedené v názvoch príkladov č. 77, 95, 104, 114 a 115.

Vynález tiež opisuje farmaceutické prostriedky obsahujúce farmaceuticky účinné množstvo aspoň jedného peptidického derivátu všeobecného vzorca Ia, Ib alebo Ic a farmaceuticky použiteľné riedidlo alebo nosič.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia, Ib a Ic možno pripraviť nasledovne.

Metóda A
Stupeň 1

Tento reakčný stupeň spočíva v príprave aminoalkoholu všeobecného vzorca V



(V)

ktorý sa účelne izoluje ako hydrochlorid.

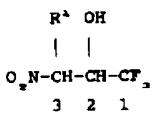
Henryho kondenzáciou [E. T. McBee a kol., J. Amer. Chem. Soc., 78, 4053 (1956)] príslušného nitroalkánu všeobecného vzorca

$R^1CH_2NO_2$

(pripraveného štandardnými metódami, pokiaľ nie je dostupný inak) s etyl-hemiacetalom trifluóracetaldehydu vzorca

$CF_3CH(OH)OCH_2CH_3$

sa získa nitroalkohol zodpovedajúci všeobecnému vzorcu VI

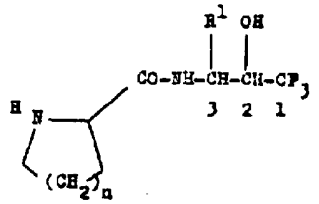


(VI)

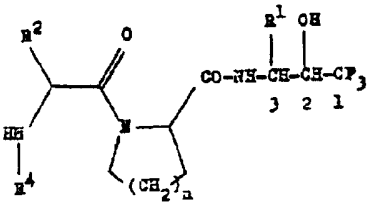
ktorý sa získa vo forme zmesi dvoch racemických diastereomérov /[2(RS),3(RS)] a [2(RS),3(SR)] (viď napríklad príklad 1b). Redukciou nitroskupiny v zlúčenine všeobecného vzorca VI pri použití príslušného redukčného činidla sa získa zlúčenina všeobecného vzorca V vo forme zmesi dvoch racemických diastereomérov ([2-(RS),3(RS)] a [2(RS),3(SR)] (viď napríklad príklad 1c). Táto soľ amínu sa priamo používa na ďalšiu syntézu.

Stupeň 2

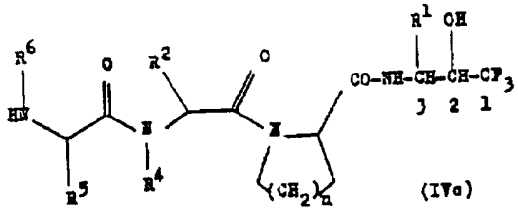
Tento reakčný stupeň spočíva v konverzii zlúčeniny všeobecného vzorca V na kľúčové medziprodukty všeobecných vzorcov IVa, IVb a IVc



(IVa)



(IVb)

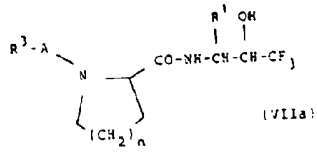


(IVc)

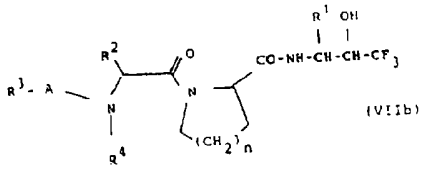
Táto konverzia sa uskutočňuje použitím metód známych v danom odbore, ako sú napríklad metódy opísané v publikáciách M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín (1984) a The Peptides. Analysis, Synthesis and Biology (ed. E. Gross, J. Meienhofer), zv. 1-5 (Academic Press, New York) 1979-1983. Pri použití cyklických aminokyselín vhodne chránených na dusíku (ako CBZ-prolínu) sa kondenzačmi postupmi používanými v chémii peptidov a nasledujúcim odstránením chrániacej skupiny pre aminoskupinu získajú zlúčeniny všeobecného vzorca IVa. Podobne sa z dipeptidických a tripeptidických kyselín chránených kondenzáciou na dusíku, po odstránení chrániacich skupín sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca IVb resp. IVc. Okrem toho možno zlúčeniny všeobecného vzorca IVa použitím rovnakých metód známych v chémii peptidov previesť na zlúčeniny všeobecného vzorca IVb alebo IVc. Pokiaľ sa neuskutoční príslušná separácia, získajú sa pri vyššie opísaných postupoch ako produkty zmesi izomérov /[2(RS), 3(RS)] a [2(RS),3(SR)].

Stupeň 3

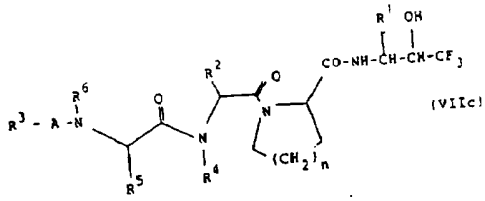
Tento reakčný stupeň spočíva v konverzii medziproduktov všeobecných vzorcov IVa, IVb alebo IVc na medziprodukty vzorcov VIIa, VIIb a VIIc



(VIIa)



(VIIb)



(VIIc)

Táto konverzia sa uskutočňuje reakciou medziproduktov všeobecných vzorcov IVa, IVb a IVc s činidlami vhodnými na prípravu amidov, derivátov močovín, uretánov a sulfónamidov, ako sú napríklad chloridy kyselín, anhydridy a zmiešané anhydridy, izokyanáty, karbonáty, ako 4-nitrofenylkarbonát [prípravu opísali H. Kunz a kol., Angew. Chem. Int. Ed. (Eng), 22, 783 - 784 (1983)], chlórmravčany, sulfonylchloridy a sulfinylchloridy, a nasledujúcou oxidáciou uskutočňovanou metódami známymi z literatúry. Pokiaľ sa neuskutočňuje separácia, rezultujú výsledné produkty ako zmesi izomérov /[2(RS),3(SR)] a [2(RS),3(RS)]/.

Je pochopiteľné, že poradie reakčných stupňov 2 a 3 možno zmeniť, pričom však treba mať na zreteli a zvážiť všetky okolnosti týkajúce sa metód kondenzácie, racemizácie, spôsobov odštepovania chrániacich skupín a pod. Pri vhodných podmienkach tak možno medziprodukty všeobecného vzorca VIIa tiež pripraviť priamo zo zlúčenín všeobecného vzorca V, medziprodukty všeobecného vzorca VIIb možno tiež pripraviť priamo zo zlúčenín všeobecného vzorca V alebo IVa a medziprodukty všeobecného vzorca VIIc možno tiež pripraviť priamo zo zlúčenín všeobecného vzorca V,

IVa alebo IVb.

Stupeň 4

Tento reakčný stupeň spočíva v oxidácii medziproduktov všeobecného vzorca VIIa, VIIb alebo VIIc na produkty všeobecného vzorca Ia, Ib resp. Ic. Medzi vhodné oxidačné metódy patrí použitie oxalylchloridu, dimetylsulfoxidu a terciárneho amínu [viď M. Marx a kol., J. Org. Chem., 49, 788 - 793 (1984), pričom najlepšie výsledky sa dosahujú pri použití 10 až 20 ekvivalentov oxidačného činidla], použitie acetanhydridu a dimetylsulfoxidu, použitie komplexu oxid chrómový - pyridín v metylénchloride a použitie Dess-Martinovho perjodinanu [1,1,1-triacetoxy-2,1-benzoxjodol-3(3H)--ónu] [metóda viď D. B. Dess a kol., J. Org. Chem., 48, 4155 - 4156 (1983)]. Výhodné je použitie Dess-Martinovho perjodinanu. Pokiaľ nie je do postupu zaradený separačný stupeň, získavajú sa touto metódou produkty všeobecných vzorcov Ia, Ib a Ic ako zmes [3(RS)], ktorá pozostáva v podstate z dvoch diastereomérov, pokiaľ centrá zodpovedajúce centrám označeným vo všeobecných vzorcoch IIa, IIb a IIc hviezdičkou (x) sú v podstate enantiomérne čisté.

Stupeň 5

Tento reakčný stupeň spočíva v konverzii produktov všeobecného vzorca Ia, Ib alebo Ic na iné produkty všeobecného vzorca Ia, Ib a Ic a zahrňuje znydelňovacie a kondenzačné reakcie a odstraňovanie chrániacich skupín. Stereochémia zmesi produktov je rovnaká ako v stupni 4.

Metóda B

Táto metóda je výhodná vzhľadom na metódu A.

Stupeň 1

Tento reakčný stupeň pozostáva zo separácie zmesi racemických diastereomérov vzorca VI, rezultujúce ako produkt v stupni 1 metódy A, frakčnou destiláciou a kryštalizáciou, pri ktorej sa získava nitroalkohol všeobecného vzorca VI ako prakticky čistý racemický diastereomér [2(RS),3(SR)], v podstate bez ďalšieho racemického diastereoméru [2(RS),3(RS)]. Redukciou nitroskupiny, ktorá sa výhodne uskutočňuje hydrogenáciou v prítomnosti 10 % paládia na uhlí ako katalyzátora, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca V ako jediný racemický diastereomér [2(RS),3(SR)] prakticky bez iného racemického diastereoméru. Je však pochopiteľné, že na výrobu zlúčenín podľa vynálezu možno tiež alternatívne použiť i diastereomér [2(RS),3(RS)].

Stupeň 2

Tento reakčný stupeň sa uskutočnuje rovnako ako zodpovedajúci stupeň metódy A, používa sa však pri ňom amín vzorca V, pripravený podľa stupňa 1 metódy B. Ako produkty sa týmto spôsobom získavajú v podstate čisté zmesi [2(RS),3(SR)].

Stupeň 3

Tento reakčný stupeň zodpovedá stupňu 3 metódy A, používa sa však pri ňom produkt pripravený v stupni 2 metódy B. Produkty získané touto metódou sú v podstate čisté zmesi [2(RS), 3(SR)].

Rovnako ako pri metóde A možno i v tomto prípade pri príslušných podmienkach poradie stupňov 2 a 3 obrátiť.

Stupeň 4

Tento reakčný stupeň zodpovedá stupňu 4 metódy A. Získava sa rovnaká zmes produktov ako v stupni 4 metódy A.

Stupeň 5

Tento reakčný stupeň zodpovedá stupňu 5 metódy A.

Metóda C

Táto metóda spočíva v priamej syntéze individuálnych (rozštepených) izomérov všeobecných vzorcov Ia, Ib a Ic, ktoré sú prakticky bez iných diastereomérov, napríklad v syntéze produktov zodpovedajúcich všeobecným vzorcom IIa, IIb a IIc, v ktorých majú všetky centrá označené x a Δ konfiguráciu S.

Stupeň 1

Tento reakčný stupeň spočíva v rozštiepení racemátu všeobecného vzorca V, pripraveného podľa stupňa 1 metódy B. Po uvoľnení voľnej zásady zodpovedajúcej všeobecnému vzorcu V sa uskutoční rozštiepenie tak, že sa pripravia diastereomérne soli s kyselinou D-vínnou, ktoré sa potom rozdelia frakčnou kryštalizáciou. Z oddelených solí sa potom uvoľní žiadaný amín, čím sa získa napríklad voľná zásada zodpovedajúca izoméru 2(R)3(S) zlúčeniny všeobecného vzorca V. Takto získaný produkt je enantiaméme a diastereomérne v podstate čistý.

Stupne 2 a 3

Tieto reakčné stupne v podstate zodpovedajú stupňom 2 a 3 metódy A a B, sú však obmedzené iba na také metódy, pri ktorých nedochádza k racemizácii na centrách označených vo všeobecných vzorcoch IIa, IIb a IIc hviezdičkou x. Takto získané produkty sú enantiomérne a diastereomérne v podstate čisté.

Stupeň 4

Tento stupeň je obmedzený na metódy, pri ktorých nedochádza k racemizácii na centrách označených vo všeobecných vzorcoch IIa, IIb a IIc symbolmi x a Δ. Výhodne sa používa Dess-Martinov perjodinan. Takto získané produkty všeobecných vzorcov Ia, Ib a Ic sú enantiomérne a diastereomérne prakticky čisté.

Stupeň 5

Tento reakčný stupeň je obmedzený na použitie metód, ktoré nevedú k racemizácii na centrách označených vo všeobecných vzorcoch IIa, IIb a IIc symbolmi x a Δ.

Metóda D

Stupeň 1

Tento reakčný stupeň spočíva v separácii zlúčenín všeobecných vzorcov Ia, Ib a Ic, pripravených metódami A alebo B a rezultujúcich vo forme diastereomérnych zmesi [v dôsledku centra 3(RS)] na individuálne izoméry, ktoré sú diastereomérne a enantiomérne v podstate čisté. Výhodná metóda na uskutočnenie tejto separácie spočíva v použití preparatívnej chromatografie, napríklad kvapalinovej chromatografie pri stredne vysokom tlaku a kvapalinovej chromatografie s vysokou rozlišovacou schopnosťou.

Stupeň 2

Tento reakčný stupeň zodpovedá stupňu 5 metódy C.

Meranie inhibičnej účinnosti

Schopnosť zlúčenín podľa vynálezu pôsobiť ako inhibítory elastázy sa primárne stanovuje zisťovaním schopnosti zlúčeniny podľa vynálezu inhibovať pôsobenie elastázy ľudských leukocytov na peptidický substrát s nízkou molekulovou hmotnosťou. Účinnosť inhibítora sa hodnotí kinetickým stanovením disociačnej konštanty K_i komplexu vzniknutého interakciou inhibítora s elastázou ľudských leukocytov. Ako substrát sa používa anilidmetoxysukcinyl-alanyl-alanyl-prolyl-valín-p-nitroanilid, ako opísali K. Nakojima a kol., J. Biol. Chem., 254, 4027 - 4032 (1979) a T. Teshima a kol., J. Biol. Chem., 257, č. 9, 5085 - 5091 (1982). Enzým elastázy ľudských leukocytov, používaný pri týchto štúdiach, možno získať od firmy Elastin Products zo St. Louis, Missouri, alebo ho možno prečistiť nižšie opísaným postupom, ktorý publikovali B. R. Viscarello a kol. v Preparative Biochemistry, zv. 13, str. 57 až 67 (1983). Všetky nižšie opísané práce sa uskutočňujú v studenej komore pri teplote 4 °C.

Extrakcia soľným roztokom a pôsobením DN-ázy:

Východiskový materiál, ktorým je 193 g hnisavého spúta, sa homogenizuje v 200 ml studenej destilovanej vody a homogenizát sa pri teplote 4 °C 20 min. odstreďuje pri 30 000 x g (gravity). Supernatant sa odloží a peleta sa extrahuje silne koncentrovaným soľným roztokom a pôsobí sa na ňu DN-ázou podľa metódy, ktorú opísali D. Y. Twumasi a kol. v J. Biol. Chem., 252, 1917 - 1926 (1977).

Chromatografia na agaróze (Elastín):

Zrazenina z výluhu DN-ázy sa extrahuje dvakrát vždy 40 ml 50 mM tris-pufra v 1,0 M chloride sodnom (pH 8), suspenzia sa odstredí a supernatant sa priamo nanesie na stĺpec (2,5 - 20 cm) rozpustnej elastín-Sepharosy 4B. Stĺpec sa vymýva ekvilibračným pufrom (50 mM tris-pufer, 50 mM NaCl, pH 8,0) tak dlho, kým sa optická hustota eluátu pri 280 nm (OD_{280}) nevráti na základnú hodnotu. Zmesou 50 mM acetátu a 1,0 M chloridu sodného (pH 5,0) v množstve zodpovedajúcom dvojnásobku objemu stĺpca sa vymyje ďalší kontaminujúci proteín. Zmesou 50 mM acetátu, 1,0 M chloridu sodného a 20 % dimetylsulfoxidu (pH 5,0) sa nakoniec vymyje elastáza a katepsín G (HLC-G). Stĺpec sa vymýva rýchlosťou 6 ml/min, pričom sa odoberajú frakcie s objemom 10 ml. Aktívne frakcie sa spoja, dialyzujú sa proti dvom šesťlitrovým dávkam 50 mM acetátu a 0,1 M NaCl (pH 5,5) a zahustia sa na objem 40 ml na ultrafiltračnej jednotke Amicon (membrána YM-10).

Chromatografia:

Zahustená aktívna frakcia sa nanesie na stĺpec absorbentu CM-Sephadex C-50 (2,2 x 10 cm), vopred vyvážený zmesou 50 mM acetátu a 0,1 M NaCl (pH 5,5) a stĺpec sa potom týmto pufrom premyje, aby sa odstránil kontaminujúci proteín. V elúcii sa potom pokračuje pri použití 50 mM acetátu a 0,2M NaCl (pH 5,5), čo má za následok posun maxima aktivity oproti Bz-Phe-Val-Arg pNA. Acetátovým pufrom s obsahom 0,45 mol chloridu sodného sa potom vymyje elastáza ľudských leukocytov (HLE), zatiaľ čo na vymytie HLC-G je nutná prítomnosť 1,0 mol chloridu sodného v pufre, ako opísali R. Martodam a kol. v Preparative Biochemistry, zv. 9, str. 15 - 31 (1979). Tento stĺpec sa vymýva rýchlosťou 30 ml/h, pričom sa odoberajú frakcie s objemom 5,5 ml. Z takto prečistenej HLE sa pri teplote 25 °C spektrofotometricky vo viditeľnom spektre pri 410 nm použitím spektrofotometra Gary 210 (Varian Associates) s automatickým uvádzaním údajov meria štandardná rýchlosť produkcie p-nitroanilínu. Reakcia sa začne injekciou 10 µl roztoku HLE do kyvety s objemom 3 ml, obsahujúcej 2,89 ml pufru (10 mM fosforečnan sodný, 500 mM chlorid sodný, pH 7,6), 50 µl dimetylsulfoxidového roztoku substrátu a 5 µl dimetylsulfoxidu. Začiatočné ustálené reakčné rýchlosti tvorby p-nitroanilínu sa vypočítali porovnaním experimentálnych údajov s lineárnou závislosťou od času, pri použití metódy najmenších štvorcov. Táto rýchlosť, zistená v neprítomnosti inhibítora, sa používa ako štandard pri výpočte hodnôt K_i inhibítora.

Zistilo sa, že všetky peptidické deriváty podľa vynálezu sú inhibítory HLE s pomalou väzbou a presné stanovenie ich hodnôt K_i pre ich inhibičnú účinnosť na HLE preto vyžaduje použitie špeciálnych analytických metód. Opis týchto metod je uvedený v publikácii J. W. Williams a J. F. Morrison, Meth. Enz. 63, 437 (1979). Podľa typického postupu sa do kyvety s objemom 3 ml vnesie 2,89 ml pufra (10 mM fosforečnan sodný, 500 mM chlorid sodný, pH 7,6), 50 µl roztoku inhibítora v dimetylsulfoxide a 50 µl roztoku substrátu v dimetylsulfoxide. Kyveta sa uzavrie, na premiešanie obsahu sa niekoľkokrát obráti a potom sa pri teplote 25 °C vloží do spektrofotometra. Po päťminútovej tepelnej ekvilibrácii reakčného roztoku sa reakcia začne pridaním 10 µl zásobného roztoku enzýmu do kyvety. Na pokusy sa používa nulová koncentrácia inhibítora a najmenej tri nenulové koncentrácie inhibítora, pričom každý pokus sa opakuje dvakrát alebo trikrát. Hodnoty K_i sa vypočítavajú metódami opísanými vo vyššie citovanej práci Williamsa a Morrisona.

Zistené hodnoty K_i pre reprezentatívne zlúčeniny podľa vynálezu sú zhrnuté v nasledujúcich tabuľkách 1 až 3.

Tabuľka 1

Hodnoty K_i pre zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, v ktorom R^1 znamená izopropylovú skupinu a n má hodnotu 1

zlúč. z príkl. č.	R^2	A	K_i [mol] ($B \times 10^{-m}$) B	m
7	2-(1-adamantyl)etyl	O.CO	6	7
8	$Ph(CH_2)_4$	CO	8,1	8

Zlúč. z príkl. č.	R^3	A	K_i [mol] ($B^1 \times 10^{-m}$) B	m
9	$PhCH_2$-	O.CO	1,8	6
29	$CH_3OC.(CH_2)_{11}$-	O.CO	9	8
30	HO_2C-$(CH_2)_{11}$-	O.CO	3,2	7
31	Z.NH$(CH_2)_4$-	CO	1,0	7
32	PhO$(CH_2)_3$-	CO	5,7	7
33	2-(morfolino)etyl	O.CO	4,6	6
34	2-(2-pyridyl)etyl	O.CO	2,3	7
35	$(PhCH_2OCH_2)_2CH$-	O.CO	1,4	7
36	$PhOCH_2CO.NH(CH_2)_3$-	CO	4,4	7
37	$CH_3OCO.(CH_2)_2$-	CO	1,5	6
38	t-BuO.CO.NH$(CH_2)_2$-	CO	8,5	7
39	PhCO.NH$(CH_2)_2$-	CO	6,0	7
40	$Ph_2CH.CO.NH(CH_2)_3$-	CO	1,7	7
41	$CH_3O.(CH_2)_2.O.(CH_2)_2$-	O.CO	4,1	6
42	$PhCH_2NHCO(CH_2)_2$-	CO	2,2	6
43	Z.NH$(CH_2)_2$-	CO	2,1	7
44	Z.NH$(CH_2)_3$-	CO	2,1	7
45	$(PhOCH_2CH_2)_2CH$- (a)	CO	7,6	7
46	$(PhOCH_2CH_2)_2CH$- (b)	CO	2,6	8
47	(p-etoxykarbonylfenyl)-NHCONH$(CH_2)_2$-	CO	5,7	8
48	Z.NH$(CH_2)_2$-	CO	1,9	7
49	(p-karboxyfenyl).NHCONH$(CH_2)_2$-	CO	3,2	7
50	$Ph.SO_2.NH(CH_2)_2$-	CO	4,7	7

Tabuľka 2
Hodnoty K_i pre zlúčeniny všeobecného vzorca Ib, v ktorom R^1 znamená izopropylovú skupinu R^4 je atóm vodíka a n má hodnotu 1

Zlúč. z príkl. č.	R^2	R^3	A	K_i [mol] ($B^1 \times 10^{-m}$) B	m
11	i-Pr	$PhCH_2$-	O.CO	1,6	9
12	i-Pr	2-(2-oxopyrolidinyl)etyl	O.CO	1,0	8
13	i-Pr	$MeO_2C.(CH_2)_2$-	CO	1,3	8
14	i-Pr	$HO_2C.(CH_2)_2$-	CO	1,5	7
15	i-Pr	4-EtO_2C-Ph-	NH.CO	5,0	9
16	i-Pr	4-HO_2C-Ph	NH.CO	1,4	8
17	i-Pr	Ph.$(CH_2)_3$-	CO	1,2	9
18	i-Pr	2-(1-adamantyl)-etyl	O.CO	2,0	10

Zlúč. z príkl. č.	R^2	R^3	A	K_i [mol] ($B \times 10^{-m}$) B	m
19	i-Pr	MeO.$(CH_2)_2$.O$(CH_2)_2$-	O.CO	2,0	8
20	i-Pr	4-MeO-Ph-	CO	3,5	9
21	Z.NH$(CH_2)_4$	$PhCH_2$-	O.CO	9,0	10
22	$PhCH_2$	$PhCH_2$-	O.CO	3,1	9
51	i-Pr	1-naftyl	CO	4,7	9
52	i-Pr	4-($MeSO_2NHCO$)fenyl	NH.CO	4,2	9
53	i-Pr	2-morfolinoetyl	O.CO	2,3	9
54	i-Pr	12,4-Cl_2-Ph-	CO	3,2	9
55	i-Pr	Ph-	O.CO	1,5	9
56	i-Pr	2-(2-pyridyl)etyl	O.CO	1,1	8
57	i-Pr	4-F-Ph-	NH.CO	1,1	8
58	i-Pr	4-($PhSO_2NHCO$)fenyl	NH.CO	3,7	9
59	i-Pr	2-(3-tienyl)etyl	O.CO	3,4	9
60	Et	t-butyl	O.CO	1,5	8
61	Et	2-tienylmetyl	CO	1,1	8
62	Et	$PhCH_2$-	O.CO	5,2	9
63	Et	Ph-	O.CO	5,9	9
65	Z.NH$(CH_2)_4$	t-butyl	O.CO	5,8	9
66	i-Pr	2-CH_2N-5-Cl-Ph-	CO	3,6	8
67	Et	4-MeO-Ph-	CO	1,8	8
68	Et	2-(1-adamantyl)etyl	O.CO	9,0	10
69	$PhSO_2NH$-$(CH_2)_4$	t-butyl	O.CO	9,5	9
70	Et	4-EtO_2C-Ph-	NH.CO	7,7	9
71	Et	4-HO_2C-Ph-	NH.CO	1,6	8
73	Et	$MeO(CH_2)_2O(CH_2)_2$-	O.CO	4,1	8
74	i-Pr	(Z)-H_2N.CO.NH.COCH=CH-	CO	1,6	8
75	i-Pr	Ph-	NH.CO	2,6	9
76	$PhCH_2$	4-EtO_2C-Ph	NH.CO	7,6	9
77	i-Pr	4-(1-naftyl.SO_2NHCO)-Ph-	NH.CO	1,0	9
78	Z.NH$(CH_2)_4$	4-HO_2C-Ph-	NH.CO	6,9	9
79	i-Pr	4-HO_2C-Ph-	CO	6,5	9
81	Et	1-EtO_2C-cyklopentyl	CO	8,4	8
82	Et	1-adamantyl	SO_2	1,4	9
83	Et	1-HO_2C-cyklopentyl	CO	7,6	8
84	i-Pr	4-MeO_2C-Ph-	CO	2,2	9
85	$PhCH_2$	4-HO_2C-Ph	NH.CO	1,4	8
86	i-Pr	4-MeO_2C-$PhCH_2$-	O.CO	1,8	9
87	i-Pr	(E)-4-(EtO_2C)-Ph.CH=CH-	CO	8	10

zlúč. z príkl. č.	R^2	R^3	A	K_d [mol] ($B^A \times 10^{-m}$) B	m
88	i-Pr	2-EtO_2C-Ph-	NH.CO	3,8	9
89	i-Pr	4-(4-NO_2-$PhSO_2NHCO$)-Ph-	CO	1,1	9
90	Z.$(CH_2)_2$	$PhCH_2$-	O.CO	3,0	10
92	Ph	4-EtO_2C-Ph-	NH.CO	1,7	8
93	$PhSO_2NH(CH_2)_4$	$PhCH_2$-	O.CO	1,1	9
94	i-Pr	4-($PhSO_2NHCO$)-Ph-	CO	1,4	9
95	i-Pr	4-(4-Br-$PhSO_2NHCO$)-Ph-	CO	6,0	10
96	i-Pr	1-naftyl.$SO_2NHCO(CH_2)_2$-	CO	6,1	9
97	i-Pr	4-acetamido-Ph.OCH_2-	CO	4,4	9
98	i-Pr	4-HO_2C-$PhCH_2$-	O.CO	5,2	9
99	i-Pr	4-(H_2NCOCH_2)-PhO.$(CH_2)_3$-	CO	4,0	9
100	i-Pr	(E)-4-HO_2C-Ph.CH=CH-	CO	2,0	9
101	i-Pr	4-EtO_2C-Ph.OCH_2-	CO	4,7	9
102	i-Pr	4-EtO_2C-Ph.$(CH_2)_2$-	CO	1,1	9
103	i-Pr	4-HO-Ph-	CO	5,5	9
104,121	i-Pr	4-(4-ClPhSO$_2$NHCO).Ph-	CO	5,0	10
105	i-Pr	4-HO_2C-Ph.$(CH_2)_2$-	CO	2,1	9
106	i-Pr	4-(4ClPhSO$_2$NHCO)Ph.$(CH_2)_2$-	CO	8,0	10
107	i-Pr	(E)-4-(4-Cl-$PhSO_2NHCO$)-Ph.CH=CH	CO	5,0	10
108	i-Pr	4-(4-Br-$PhSO_2NCH_2Ph.CO$)-Ph-	CO	2,0	10
110 (b)	i-Pr	4-($PhSO_2NHCO$).Ph-	NH.CO	2,6	9
111 (c)	Ph	$PhCH_2$-	O.CO	2,4	9
112 (d)	Ph	$PhCH_2$-	O.CO	0,28	8
113 (e)	i-Pr	4-(4-Br-$PhSO_2NHCO$).PH-	CO	7,0	8
114 (f)	i-Pr	4-(4-Br-$PhSO_2NHCO$).PH-	CO	3,3	10
115 (g)	i-Pr	4-(4-Cl-$PhSO_2NHCO$).Ph	CO	4,0	10
116 (h)	i-Pr	4-(4-Cl-$PhSO_2NHCO$).Ph	CO	1,0	7
117,6(i)	i-Pr	$PhCH_2$-	O.CO	6,0	10
118 (j)	$PhCH_2$	$PhCH_2$-	O.CO	1,2	7
119 (k)	i-Pr	4-HO_2C.Ph-	NH.CO	3,6	9
120 (l)	i-Pr	4-HO_2C.Ph-	NH.CO	1,0	6

Poznámky:
(b) individuálny izomér zo zmesi pripravenej v príklade 58
(c) prvý izomér zo zmesi pripravenej v príklade 92
(d) druhý izomér pripravený v príklade 92
(e) prvý izomér pripravený v príklade 95
(f) druhý izomér pripravený v príklade 95
(g) prvý izomér pripravený v príklade 104
(h) druhý izomér pripravený v príklade 104
(i) prvý izomér pripravený v príklade 11
(j) druhý izomér pripravený v príklade 11
(k) prvý izomér pripravený v príklade 16
(l) druhý izomér pripravený v príklade 16

Tabuľka 3
Hodnoty K_i pre zlúčeniny všeobecného vzorca Ic, v ktorom R^1 a R^2 znamená izopropylovú skupinu, R^4 a R_6 je atóm vodíka a n má hodnotu 1

zlúč. z príkl. č.	R^3	A	R^8	K_i [mol] (B^A x 10^{-m}) B	m
23	$CH_3O_2.(CH_2)_2$-	CO	butyl	1,1	10
24	$HO_2C.(CH_2)_2$-	CO	butyl	1,1	8
25	$PhCH_2$-	O.CO	Z.$(CH_2)_4$	1,0	10
26	$CH_3O_2C.(CH_2)_2$-	CO	Z.NH$(CH_2)_4$	3,0	10
27	$HO_2C.(CH_2)_2$-	CO	Z.NH$(CH_2)_4$	1,0	10
28	$PhCH_2$-	CO	Z.NH$(CH_2)_4$	1,0	10
122	$PhCH_2$-	O.CO	Z.NH$(CH_2)_4$	2,0	10
123	$PhSO_2NHCO.(CH_2)_2$-	CO	butyl	4,8	9
124	$CH_3SO_2NHCO.(CH_2)_2$-	CO	butyl	3,5	8
125	$PhSO_2NHCO.(CH_2)_2$-	CO	Z.NH$(CH_2)_4$	1,0	9
126	1-adamantyl.SO_2NHCO-$(CH_2)_2$-	CO	butyl	1,1	9

Vo vyššie uvedených tabuľkách majú používané symboly nasledujúce významy:
Me = metyl
Et = etyl
i-Pr = izopropyl
t-Bu = terc.butyl
Ph = fenyl
Z = $PhCH_2O.CO$-

Pokusy na zvieratách

Zvieracie modely emfyzému (rozdutie pľúc) sa pripravujú intratracheálnou aplikáciou elastolytickej proteázy, ktorá spôsobuje pomaly sa vyvíjajúcu deštruktívnu léziu pľúc. Tieto lézie sa normálne vyhodnocujú až po niekoľkých týždňoch až niekoľkých mesiacoch. Vyššie uvedené proteázy však spôsobujú léziu, ktorá je evidentná už v prvých niekoľkých hodinách. Táto prvotná lézia sa najprv prejaví hemoragiou, po 24 hodinách sa vyvinie do zápalovej lézie a po týždni potom dochádza k rezolúcii. Výhody tejto prvotnej lézie sa využívajú pri nasledujúcom pokuse.

Škrečky sa najprv mierne anestetizujú Brevitalom, potom sa im priamo do trachey aplikuje soľný roztok pufrovaný fosfátom (pH 7,4), a to buď samotný alebo s obsahom 400 µg elastázy ľudských leukocytov (HLE). Po 24 hodinách sa zvieratá usmrtia, ich pľúca sa vyberú a starostlivo sa zbavia cudzieho tkaniva. Po zistení hmotnosti vlhkých pľúc sa pľúca premyjú vyššie uvedeným soľným roztokom pufrovaným fosfátom a zistí sa celkový počet vymyteľných červených a bielych krviniek. Po aplikácii HLE sa hodnoty hmotnosti vlhkých pľúc, celkový počet vymyteľných červených krviniek a celkový počet vymyteľných bielych krviniek zvyšujú v závislosti od množstva dávky. Zlúčeniny, ktoré sú účinné ako inhibítory elastázy, môžu úplne zabrániť alebo zmierniť lézie vyvolané enzýmom, čo vedie k zníženiu hmotnosti vlhkých pľúc a k zníženiu počtu celkove vymyteľných krviniek, a to červených aj bielych, v porovnaní s aplikáciou samotnej HLE. Upotrebiteľnosť testovaných zlúčenín na prevenciu lézií spôsobených HLE možno vyhodnocovať tak, že sa tieto zlúčeniny aplikujú buď spolu s HLE, alebo v rôznych časových intervaloch pred aplikáciou HLE. Zlúčeniny podľa vynálezu spôsobujú štatisticky významné zníženie hmotnosti vlhkých pľúc a celkového počtu vymyteľných krviniek, v porovnaní so stavom po aplikácii samotnej HLE.

Zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú účinnosť aspoň v jednom z testov uvedených vyššie v odsekoch "Meranie inhibičnej účinnosti" a "Pokusy na zvieratách". Treba poznamenať, nie je vždy priama korelácia medzi aktivitami testovaných zlúčenín, vyjadrených pomocou hodnôt K_i, zistených pri vyššie opísanom teste v časti "Meranie inhibičnej účinnosti" a medzi zníženými hodnotami celkového počtu vymyteľných krviniek a hmotnosťou vlhkých pľúc so stavom po aplikácii samotnej HLE, ako boli zistené pri vyššie opísaných pokusoch na zvieratách. Predpokladá sa, že test opísaný v časti nazvanej "Pokusy na zvieratách" naznačuje viac o účinosti týchto zlúčenín pri liečbe rozdutia pľúc.

Farmakokinetiká

Samcom škrečkov (80 až 120 g) sa intravenóznou injekciou podá testovaná zlúčenina. Pred touto injekciou a v rôznych časových intervaloch po nej sa pokusné zvieratá mierne anestetizujú éterom a srdcovou punkciou sa im odoberú vzorky krvi s objemom vždy cca 0,2 ml. Krv sa vnesie do odstredivkových skúmaviek s objemom 2 ml a nechá sa 1 hodinu zrážať. Vzorka sa potom odstredí a sérum sa odoberie.

Obsah testovanej látky sa potom zisťuje tak, že sa najprv päťminútovou inkubáciou 50 µl séra s rovnakým objemom pufra obsahujúceho 5 mg/ml trypsínu z hovädzieho pankreasu inaktivujú endogénne inhibítory elastázy. Trypsínom inaktivované sérum (10 µl) sa vnesie do kyvety s objemom 0,52 ml, obsahujúcej pufer s HLE s koncentráciou 20 nM. Po ďalšej tridsať-

minútovej inkubácii sa reakcia spustí pridaním 350 µl substrátu (MeOSuc- Ala-Ala-Pro-Val-pNA; 1,6 mM a priebeh reakcie sa sleduje spektrofotometricky pri vlnovej dĺžke 410 nM. Na porovnávacie účely sa nižšie uvedeným spôsobom stanoví perzistencia testovaných zlúčenín v sére.

Podľa nasledujúceho vzťahu sa vypočíta inhibícia séra v percentách:

$$\text{inhibícia v \%} = \frac{Vo - Vi}{Vo} \times 100$$

Vo = rýchlosť dosiahnutá v prítomnosti kontrolného séra
Vi = rýchlosť inhibovanej reakcie.

Získané údaje sa vo forme logaritmu inhibície v percentách vynesú oproti času po aplikácii inhibítora a z krivky sa zistí približný polčas séra (tl/2).

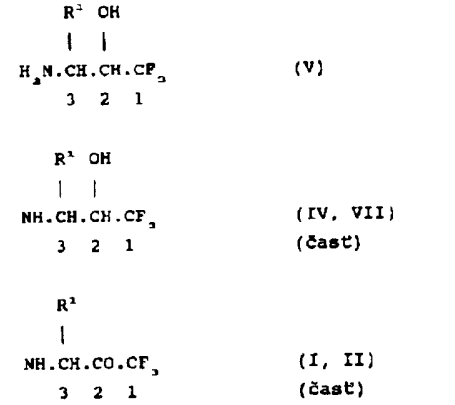
Zlúčeniny podľa vynálezu možno aplikovať teplokrvným živočíchom, najmä ľuďom, na liečenie rozdutia pľúc, aterosklerózy, reumatoidnej artritídy a osteoartritídy, najmä rozdutia pľúc. Aplikáciu možno uskutočňovať orálne, parenterálne, vrátane subkutánneho deponovania na aplikáciu typu osmotickej pumpy, alebo pomocou práškového alebo kvapalného aerosólu. Účinné látky možno bežným spôsobom spracúvať na orálne alebo parenterálne liekové formy, a to zmiešaním približne 10 až 250 mg (na každú jednotkovú dávku) účinnej látky s bežným nosičom, pomocnou látkou, spojivom, ochrannou prísadou, stabilizátorom, chuťovou prísadou a pod., ako je vo farmaceutickej praxi bežné a ako je napríklad opísané v americkom patentovom spise č. 3 755 340. Na parenterálne podanie sú vhodné intramuskulárne, intravenózne alebo subkutánne injekcie s objemom 1 až 10 ml, obsahujúce účinnú látku v dávke od asi 0,02 do 10 mg/kg telesnej hmotnosti, pričom táto injekcia sa aplikuje trikrát alebo štyrikrát denne. Injekčný preparát všeobecne obsahuje zlúčeninu podľa vynálezu vo forme sterilného izotonického vodného roztoku alebo suspenzie, prípadne spolu s ochrannou látkou, ako fenolom alebo solubilizačným činidlom, ako kyselinou etyléndiamíntetraoctovou. V prípade aplikácie vo forme práškového aerosólu možno zlúčeniny podľa vynálezu podávať rovnakým spôsobom ako cromolyn-nátrium pri použití inhalačného zariadenia "Spinhaler turbo-inhaler" dodávaného firmou Fisons Corp. (Bedford, Massachusetts), pričom na priemerného pacienta sa počíta s dennou dávkou 1 až 8 kapsúl, z ktorých každá obsahuje asi 0,1 až 50 mg účinnej látky. Okrem účinnej látky obsahuje kapsula používaná vo vyššie uvedenom inhalačnom zariadení farmaceuticky použiteľný nosič, ako je laktóza.

V prípade kvapalného aerosólu sa zlúčeniny podľa vynálezu aplikujú v množstve približne od 100 do 1000 µg na každé stlačenie dávkovacieho ventilu alebo na každé uvoľnenie štandardného objemu propelantu. Kvapalný aerosól sa podáva v množstve od 1 do 8 vyššie uvedených dávok denne, pričom toto dávkovanie sa mení v závislosti od ošetrovaného stavu, od hmotnosti pacienta a od veľkosti častíc aerosólu (menšie častice prenikajú do pľúc lepšie). Propelanty na prípravu aerosólov, napríklad fluorované uhľovodíky alebo izobután, zásobníky, ventily a iné ovládacie prvky pre kvapalné aerosóly opísali L. Lachman a kol. v "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea a Febiger, Philadelphia (1976).

Vynález ilustrujú nasledujúce príklady uskutočnenia, ktorými sa však rozsah vynálezu v žiadnom smere neobmedzuje. V týchto príkladoch sa izbovou teplotou mieni teplota 20 až 23 °C, skratkou pNA sa označuje p-nitroanilid, skratkou CBZ benzyloxykarbonyl, skratkou t-BOC terc.butyloxykarbonyl, skratkou ø fenylová skupina. 1,1,1-Triacetoxy-2,1-benzoxjodol-3(3H)-ón sa označuje ako Dess-Martinov perjodinan, relatívna pohyblivosť pri chromatografii na tenkej vrstve (ktorá sa uskutočňuje na silikagéli, pokiaľ nie je uvedené inak) sa označuje symbolom R_f, symbolom t_R sa označuje retenčná doba pri vysokotlakovej kvapalinovej chromatografii a symbolom FR prietok v ml/min pri tejto chromatografii. Skratkou Col A sa označuje analytická kolóna Zorbax ODS, 4,6 mm x 25 cm, skratkou Col B analytická kolóna Phenomenex Zorbax C-8, 4,6 mm x 35 cm a skratkou Col C analytická a preparatívna kolóna Altex Ultrasphere/Octyl 10 mm (vnútorný priemer) x 25 cm (5 µm). Veľmi rýchla chromatografia, pokiaľ nie je uvedené inak, sa uskutočňuje na silikagéli, rovnako ako vákuová chromatografia. ^{1}H-NMR spektra sa merajú pri 80 MHz alebo 250 MHz pri použití tetrametylsilanu ako vnútorného štandardu a polohy signálov sa udávajú v hodnotách δ v ppm oproti tetrametylsilánu. Tvary signálov sa označujú nasledujúcimi skratkami:

s = singlet
d = dublet
dd = dublet dubletov
m = multiplet.

Z nomenklatúrneho hľadiska sa pre jednotnosť a jednoznačnosť tam, kde je to možné, používajú názvy typu sekvencií jednotlivých aminokyselín. Okrem toho amíny všeobecného vzorca V a N-substituenty C-terminálnych amidov vzorcov I, II, III, IV a VII, ktoré sú formálne odvodené od amínov vzorca V, sú číslované nasledovne:



Ak je potrebné väčšie množstvo materiálu, môžu sa rôzne príklady opakovať.

Príklad 1
2(RS),3(SR)-3-amino-4-metyl-1,1,1-trifluór-2-pentanolhydrochlorid

a. 2-metyl-1-nitropropán

K suspenzii 100,0 g (0,65 mol) dusitanu strieborného v 180 ml dietyléteru, predchladenej na 0 °C, sa prikvapká 94,0 g (0,51 mol) 1-jód-2-metylpropánu. Reakčná zmes sa pri neprístupe svetla cez noc mieša, nechá sa zohriať na izbovú teplotu a potom sa prefiltruje cez vrstvu kremeliny. Filtrát sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa podrobí vákuovej destilácii (pozor - pro-

dukt je potenciálne explozívny). Získa sa 37,7 g (0,366 mol) žiadaného produktu s teplotou varu 61 až 65 °C/6913,6 Pa.

b. 2(RS),3(SR)-4-metyl-3-nitro-1,1,1-trifluór-2-pentanol

37,7 g (0,366 mol) 1-nitro-2-metylpropánu z príkladu 1a sa zmieša s 58,5 g trifluóracetaldehydetylhemiacetálu s 90 % čistotou (0,366 mol) a 3,4 g (0,025 mol) uhličitanu draselného, zmes sa mieša najprv 3 hodiny pri teplote 60 °C a potom 3 dni pri izbovej teplote. K reakčnej zmesi sa pridá 75 ml roztoku chloridu sodného a 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej, spodná organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa dvakrát extrahuje, vždy 250 ml dietyléteru. Spojené organické fázy sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustia vo vákuu. Zvyšok sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití gradientovej elúcie zmesami dichlórmetánu a hexánu (50 : 50) a dichlórmetánu a hexánu (75 : 25), 100 % dichlórmetánom a zmesou metanolu a dichlórmetánu (5 : 95). Získa sa 44,9 g žiadaného produktu.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,65 (silikagél; etylacetát - chloroform 5 : 95).

c. 2(RS),3(SR)-3-amino-4-metyl-1,1,1-trifluór-2-pentanol-hydrochlorid

Roztok 37,0 g (0,184 mol) produktu pripraveného v príklade 1b v 200 ml dietyléteru sa prikvapká k suspenzii 22,0 g (0,58 mol) lítiumalumíniumhydridu v 800 ml dietyléteru. Reakčná zmes sa 45 minút mieša, potom sa k nej opatrne pridá 110 ml nasýteného vodného roztoku síranu sodného. Výsledná suspenzia sa prefiltruje, k filtrátu sa pridá éterický chlorovodík a zmes sa zahustí vo vákuu. Získa sa 37,6 g produktu, ktorý sa používa bez ďalšieho čistenia.

^{1}H-NMR (250 MHz, perdeuteroacetón): 1,28δ (m, 6H), 2,38δ (m,1H), 3,588δ (m, 1H), 4,988δ (m, 2H), 7,788δ (m, NH_2).

Príklad 2

2(RS),3(SR)-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl]-L-prolínamid

a. 2(RS),3(SR)-1-[benzyloxykarbonyl]-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl]-L-prolínamid

K roztoku 19,21 g (0,077 mol) CBZ-L-prolínu a 8,18 g (0,81 mol) N-metylmorfolínu v 300 ml tetrahydrofuránu, predchladenému na -15 °C, sa v dusíkovej atmosfére v priebehu 5 minút prikvapká roztok 11,01 g (0,08 mol) izobutyl-chlórmravčanu v 30 ml suchého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa 15 minút mieša pri teplote -15 °C, potom sa teplota zníži na -40 °C a k zmesi sa prikvapká roztok 16,00 g (0,077 mol) produktu z príkladu 1c a 8,18 g (0,081 mol) N-metylmorfolínu v 200 ml tetrahydrofuránu. Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -40 °C, potom sa nechá postupne zohriať na izbovú teplotu a mieša sa ešte ďalšiu hodinu. Reakčná zmes sa prefiltruje, zahustí vo vákuu, sirupovitý odparok sa rozpustí v chloroforme, roztok sa premyje dvakrát vždy 75 ml 20 % vodného roztoku kyseliny citrónovej a organická vrstva sa zahustí vo vákuu.

Získa sa surový produkt vo forme bieleho kalného sirupu. Tento surový produkt poskytne po rozotretí so zmesou éteru a hexánu (1 : 2) tri podiely žiadaného produktu vo forme bieleho prášku. Výťažok je 17,11 g.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f - 0,47 (silikagél; metanol-chloroform 3 : 97).

Teplota topenia 152 až 154 °C.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:

t_R = 14,06, 16,63, 18,23, 19,00 [Col A; zmes vody a acetonitrilu v pomere 70 : 30, prietok 3 ml/min].

b. 2(RS),3(SR)-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl]-L-prolínamid

2,00 g (4,97 mmol) produktu z príkladu 2a sa rozpustí v 50 ml absolútneho etanolu, pridá sa 0,5 g 10 % paládia na uhlí ako katalyzátora a reakčná zmes sa 3 hodiny hydrogénuje pri izbovej teplote a pri tlaku vodíka 310,127 kPa. Výsledná zmes sa prefiltruje cez kremelinu a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 1,36 g produktu, ktorý sa používa bez ďalšieho čistenia.

Príklad 3

2(RS),3(SR)-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2--hydroxypentyl]-L-prolínamid

a. Metylester N-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-L-prolínu

K roztoku 151,8 g (0,6 mol) N-benzyloxykarbonyl-L-valínu v 1,3 litra dimetylformamidu, predchladenému na 0 °C, sa pridá 163,3 g (1,2 mol) 1-hydroxybenzotriazolu, zmes sa 15 minút mieša, pridá sa k nej najprv suspenzia 100,0 g (0,6 mol) hydrochloridu metylesteru L-prolínu a 64,2 g (0,63 mol) trietylamínu v 0,7 litra dimetylformamidu a potom 137,1 g (0,66 mol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu a výsledná zmes sa mieša najprv 3 hodiny pri teplote 0 °C a potom 3 dni pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa prefiltruje a filtrát sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa rozmieša s 0,75 litra etylacetátu a zmes sa prefiltruje. Filtrát sa postupne premyje 0,75 litra 20 % vodného roztoku kyseliny citrónovej, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, organická fáza sa vysuší síranom horečnatým a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Získa sa 271,3 g surového produktu, ktorý sa prečistí veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití gradientovej elúcie, pri ktorej sa začína s dichlórmetánom a končí zmesou metanolu a dichlórmetánu v pomere 4 : 96. Získa sa 218, 1 g žiadaného produktu.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,48 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).

b. N-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-L-prolín

K roztoku 158,8 g (0,438 mol) produktu z príkladu 3a v 1,6 litra metanolu sa pridá 500 ml 1N vodného hydroxidu sodného, roztok sa 17 hodín mieša pri izbovej teplote, potom sa k nemu pridá 100 ml 1N hydroxidu sodného a v miešaní sa pokračuje ešte 5 hodín. Po pridaní ďalších 50 ml 1N hydroxidu sodného sa reakčná zmes mieša cez noc a potom sa na odstránenie metanolu zahustí vo vákuu. K odparku sa pridá 1,0 litra vody a vodný roztok sa extrahuje dietyléterom. Vodný roztok sa potom okyslí 700 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje sa etylacetátom. Etylacetátové extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustia vo vákuu. Získa sa 159,2 g žiadaného produktu.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,34 (silikagél; metanol - chloroform - kyselina octová 5 : 94 : 1).

c. 2(RS),3(SR)-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4--metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl]-L-prolínamid

K roztoku 59,25 g (0,566 mol) N-metylmorfolínu a 197,2 g (0,566 mol) produktu z príkladu 3b v 2,5 litra

suchého tetrahydrofuránu, predchladenému na -15 °C, sa pridá 77,3 g (0,566 mol) izobutyl-chlórmravčanu a zmes sa 10 minút mieša. Teplota sa zníži na -40 °C, k zmesi sa pridá najprv 59,25 g (0,566 mol) N-metylmorfolínu a potom sa k nej prikvapká roztok 117,5 g (0,566 mol) produktu z príkladu 1c v 2,5 litra tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu, 3 dni sa mieša, potom sa prefiltruje a filtrát sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a roztok sa postupne premyje vodou, 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, organická vrstva sa vysuší síranom sodným a po filtrácii sa filtrát zahustí. Získa sa 267,8 g surového produktu, ktorý po veľmi rýchlej chromatografii na silikagéli pri použití gradientovej elúcie počnúc zmesou tetrahydrofuránu a toluénu v pomere 5 : 95 a končiac zmesou tetrahydrofuránu a toluénu v pomere 25 : 75 poskytne 138,8 g žiadaného produktu.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,4 (silikagél; tetrahydrofurán - toluén 20 : 80).

d. 2(RS),3(SR)-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

Zmes 36,7 g (0,073 mol) produktu z príkladu 3c a 10 % paládia na uhlí (s obsahom 50 % vody) ako katalyzátora v 0,6 litra etanolu sa hydrogenuje v Parrovej trepačke pri tlaku vodíka 303,924 Pa. Po 1 hodine sa reakčná nádoba evakuuje a znovu sa natlakuje vodíkom. Po ďalšej 0,5 hodine sa reakčná zmes prefiltruje cez vrstvu kremeliny a filtrát sa zahustí vo vákuu. Získa sa 26,0 g produktu.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,16 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).

Príklad 4

2(RS),3(SR)-3-amino-4-metyl-1,1,1-trifluór-2-pentanol-hydrochlorid

a. 2-metyl-1-nitropropán

V nasledujúcej časti je opísaný alternatívny spôsob výroby zlúčeniny z príkladu 1a.

Päťlitrová trojhrdlová banka s guľatým dnom sa opatrí mechanickým miešadlom, teplomerom, prikvapkávacím lievikom a privádzačom dusíka. Do banky sa predloží 1006,8 g (6,54 mol) dusitanu strieborného v 2,5 litra dietyléteru a do prikvapkávacej nálevky sa vnesie 927,2 g (5,03 mol) izobutyljodidu. Reakčná banka aj prikvapkávacia nálevka sa kvôli ochrane reakčnej zmesi pred svetlom obalia hliníkovou fóliou. Po ochladení miešanej suspenzie v reakčnej banke asi na 5 °C (chladiaci ľadový kúpeľ) sa začne prikvapkávať izobutyljodid. Počas tohto prikvapkávania, ktoré trvá 2 hodiny, sa teplota reakčnej zmesi udržuje na hodnote 5 °C alebo na nižšej hodnote. Po skončení pridávania sa reakčná banka vloží do ľadu a cez noc sa nechá pomaly zohriať na izbovú teplotu. Po miešaní trvajúcom 48 hodín NMR analýza vzorky reakčnej zmesi potvrdzuje spotrebu všetkého izobutyljodidu. Reakčná zmes sa prefiltruje cez vrstvu kremeliny, čím sa odstránia soli striebra, a filtračný koláč sa premyje trikrát vždy 500 ml dietyléteru. Spojené filtráty sa vysušia síranom horečnatým a po filtrácii sa zahustia na rotačnej odparke pri teplote kúpeľa 35 °C približne na objem 600 ml. Frakčnou destiláciou odparku pri atmosférickom tlaku (pozor - produkt je potenciálne explozívny) sa získa 350,4 g (výťažok 68 %) prečistenej nitrozlúčeniny s teplotou varu 135 až 142 °C.

b. 2(RS),3(SR)-4-metyl-3-nitro-1,1,1-trifluór-2-pentanol

Do trojlitrovej trojhrdlovej banky s guľatým dnom, opatrenej mechanickým miešadlom a privádzačom dusíka, sa predloží 470,0 g (3,4 mol) uhličitanu draselného, 350,0 g (3,4 mol) produktu z príkladu 4a a nakoniec 708,0 g (4,4 mol) etyl-hemiacetálu trifluóracetaldehydu. Zmes sa pri izbovej teplote 76 hodín intenzívne mieša. Po tejto dobe ^{1}H-NMR spektrum svedčí o takmer úplnom spotrebovaní nitroalkánu. Reakčná zmes sa zriedi dichlórmetánom a prefiltruje sa. Filtrát sa vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej okyslí na pH 3, vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa premyje 500 ml dichlórmetánu. Spojené dichlórmetánové fázy sa premyjú 1 litrom vody a 1 litrom roztoku chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a zahustia sa. Získa sa 854,6 g surového produktu vo forme žltého oleja, ktorého ^{1}H-NMR spektrum svedčí o prítomnosti dvoch diastereomérnych nitroalkoholoch (ktoré sú podľa integrácie signálov alkoholických protónov prítomné v pomere asi 3 : 1), ktorých signály sa zhodne vyskytujú v oblasti hodnôt 6,0 - 6,5 (perdeutroacetón), kontaminovaných rozpúšťadlami a malými množstvami východiskových látok.

Po destilácii pri zníženom tlaku sa získajú nasledujúce frakcie:

frakcia	hmotnosť	teplota varu (°C)	poznámka
A	191,7 g	42 - 50/atm. tlak	východiskové látky + rozpúšťadlá
B	34,8 g	35/133 Pa - -45/66,7 Pa	
C	213,6	45/66,7 Pa - - 95/200 Pa	
D	337,8 g	95/200 Pa - - 105/266,6 Pa	
E	114,0	izolované vo vymrazovačke pre prchavé podiely	

Na zjednodušenie čistenia produktov v nasledujúcich stupňoch syntézy sa v tomto stupni venovalo značné úsilie na získanie hlavného diastereomerného páru v prakticky čistom stave a iba tento čistý pár sa potom podrobuje ďalšiemu spracovaniu. Hlavný diastereomérny pár sa potom podrobuje ďalšiemu spracovaniu. Hlavný diastereomérny pár kryštalizuje zo zmesi diastereomérov a zo studeného pentánu vo forme bezfarebných ihličkovitých kryštálov. Frakcia C z vyššie uvedenej destilácie sa teda nechá cez noc kryštalizovať v chladničke. Produkt sa zhromaždí, premyje sa studeným pentánom a niekoľko hodín sa suší vo vákuovej sušiarni (pozor - - tento materiál je trochu prchavý a pri dlhšej aplikácii vákua môže dôjsť k jeho značným stratám). Týmto spôsobom sa získa 52,0 g prakticky čistého materiálu. Frakcie, ktoré podľa NMR spektroskopie obsahujú významnejšie množstvo žiadaného izoméru sa opakovane spracujú týmto spôsobom (a opakovane sa destilujú pre získanie nových frakcií ďalej obohatených žiadaným diastereomérom), čím sa získa celkom 197,7 g v podstate čistého nitroalkoholu. Toto množstvo zodpovedá danému spôsobu práce, nepredstavuje však hornú hranicu možného výťažku.

c. 2(RS),3(SR)-3-amino-4-metyl-1,1,1-trifluór-2-pentanolhydrochlorid

K 2,30 g 10 % paládia na uhlí ako katalyzátora (menej účinné katalyzátory, ako napríklad 10 % paládium na sírane barnatom alebo vlhké 10 % paládium na uhlí, alebo nevhodné reakčné doby môžu viesť k vzniku jedného alebo niekoľkých vedľajších produktov) sa v dusíkovej atmosfére pridá 232 ml bezvodého etanolu, potom sa pridá 22,93 g (0,144 mol) produktu z príkladu 4b a zmes sa cez noc hydrogenuje v Parrovom prístroji pri tlaku vodíka 480 kPa. Katalyzátor sa odfiltruje cez vrstvu kremeliny a filtračný koláč sa premyje etanolom. Do spojených filtrátov sa privádza plynný chlorovodík až do pohltenia približne 8 g (asi 0,22 mol) chlorovodíka. Výsledný roztok sa zahustí na rotačnej odparke a zvyšok sa niekoľkokrát odparí s dietyléterom. Získa sa pevný biely produkt, ktorý sa premyje dietyléterom a cez noc sa suší vo vákuovej sušiarni. Výsledný amín-hydrochlorid rezultujúci vo výťažku 20,79 g (83 %) sa pri pomalom zahrievaní topí pri teplote 90 °C a topí sa pri 118 až 120 °C. Ak sa vzorka produktu ponorí do kúpeľa predhriateho na 110 °C, roztopí sa hneď.

Príklad 5

2(RS),3(SR)-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl]-L-prolínamid

a. Metylester N-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-L-prolínu

Do trojlitrovej trojhrdlovej banky s guľatým dnom, opatrenej mechanickým miešadlom, privádzačom dusíka a teplomerom, sa predloží roztok 100,0 g (0,40 mol) CBZ-L-valínu v 1 litri dimetylformamidu vysušeného nad molekulárnym sitom, zmes sa ochladí na 0 °C a pridá sa k nej 108,1 g (0,80 mol) hydroxybenzotriazolhydrátu. Približne po pätnásťminútovom miešaní sa po častiach pridá suspenzia 66,2 g (0,40 mol) metylester-L-prolín hydrochloridu a 41,8 g (0,42 mol) trietylamínu v 500 ml dimetylformamidu, pričom ďalších 500 ml dimetylformamidu sa použije na spláchnutie všetkých zvyškov suspenzie do reakčnej zmesi. Po pridaní 90,8 g (0, 44 mol) 1, 3-dicyklohexylkarbodiimidu, ktorý sa spláchne 100 ml dimetylformamidu, sa reakčná zmes 3 hodiny mieša pri 0 °C, potom sa nechá zohriať na izbovú teplotu a mieša sa 3 dni. Výsledná zmes sa prefiltruje a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku. Filtračný koláč sa premyje trikrát vždy 1 litrom etylacetátu a tento filtrát sa tiež zahustí. Odparok sa spojí so zvyškom a odparí sa dimetylformamid, organická fáza s objemom asi 2,5 litra sa zriedi 2 litrami dietyléteru a nechá sa cez noc stáť v chladničke. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje. Po premytí filtrátu 1 litrom 1N kyseliny chlorovodíkovej sa vytvorí ďalšia zrazenina, ktorá sa odfiltruje. Filtrát sa premyje 1 litrom 1N kyseliny chlorovodíkovej, 0, 5 litra vody, dvakrát vždy 1 litrom nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a 0,5 litra roztoku chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a zahustí sa. Získa sa 587,2 g surového produktu, ktorý sa podrobí flash chromatografii na 3,5 kg silikagélu pri použití gradientovej elúcie od čistého dichlórmetánu do zmesi metanolu a dichlórmetánu v pomere 5 : 95. Zmesné frakcie sa kvôli odstráneniu podrobia novej chromatografii. Po spojení frakcií obsahujúcich žiadaný produkt sa získa 500,7 g (87 %) materiálu kontaminovaného malým množstvom nečistoty s nízkou hodnotou R_f.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,37 (silikagél; dietyléter - hexán 3 : 1)

R_f = 0,53 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).

b. N-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-L-prolín

Do dvanásťlitrovej trojhrdlovej banky s guľatým dnom, opatrenej mechanickým miešadlom a privádzačom dusíka, sa predloží roztok 500,7 g (1,38 mol) produktu z príkladu 5a v 4 litroch metanolu. K tomuto roztoku sa pri miešaní pridá 1,4 litra 1N lúhu sodného, čím sa hodnota pH upraví približne na 13. Po trojhodinovom miešaní reakčnej zmesi poklesne pH na hodnotu 11, pridaním ďalšieho 0,1 litra 1 N hydroxidu sodného sa pH zvýši na 12 a reakčná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote. Metanol sa odparí na rotačnej odparke, pričom počas tohto odparovania sa na zníženie koncentrácie zásady pridá celkove 1 liter vody. Výsledný vodný roztok sa premyje dietyléterom a potom sa pridaním 1,5 litra 1N kyseliny chlorovodíkovej okyslí približne na pH 3,5. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje trikrát vždy 1 litrom etylacetátu. Spojené organické fázy sa premyjú 1 litrom roztoku chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a zahustia sa. Získa sa 493,0 g (100 %) produktu vo forme pevnej bielej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,51 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95 s prídavkom kyseliny octovej).

c. 2(RS),3(SR)-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4--metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl]-L-prolínamid

V trojlitrovej trojhrdlovej banke s guľatým dnom, opatrenej mechanickým miešadlom, teplomerom, privádzačom dusíka a prikvapkávacím lievikom, sa v dusíkovej atmosfére rozpustí v 1,5 litra suchého tetrachlórmetánu 105,3 g (0,302 mol) produktu z príkladu 5b. Roztok sa ochladí na -35 °C a pridá sa k nemu 1 ekvivalent (34 ml; 0,309 mol) N-metylmorfolínu. Pri udržiavaní teploty najviac na -35 °C sa počas 20 minút prikvapká 39 ml (0,307 mol) izobutyl-chlórmravčanu, po skončení pridávania sa reakčná zmes 1 hodinu mieša pri teplote -35 °C, potom sa k nej pridá druhý ekvivalent (34 ml) N-metylmorfolínu a potom sa takou rýchlosťou, aby teplota nepresiahla -35 °C, pridá 62,8 g (0,302 mol) produktu z príkladu 4c v 300 ml tetrahydrofuránu. Po skončení pridávania sa teplota udržuje

na -35 °C alebo nižšie ešte 1 hodinu, potom sa zmes pri miešaní nechá cez noc zohriať na izbovú teplotu. Reakčná zmes sa prefiltruje a filtračný koláč sa premyje 1 litrom tetrahydrofuránu. Zahustením spojených filtrátov sa získa 189 g surového produktu, ktorý sa podrobí flash chromatografii na silikagéli (5000 ml) pri použití zmesi tetrahydrofuránu a toluénu (1 : 9) ako elučného činidla. Akonáhle sa začne vymývať produkt, začne sa gradientovým spôsobom meniť i polarita rozpúšťadla, a to od zmesi tetrahydrofurán - toluén (15 : 85) cez zmes tetrahydrofurán - toluén (20 : 80) až k zmesi metanol - tetrahydrofurán - toluén (2,5 : 30 : 70) (metanol sa používa preto, aby sa obmedzila na minimum elúcia nečistôt s nízkou hodnotou R_f). Príslušné frakcie sa odparia a zvyšok sa suší vo vákuu cez noc). Získa sa 12,0 g (8 %) mierne znečisteného produktu a 131,6 g (87 %) prakticky čistého materiálu. (Pozor: pri vysušovaní roztokov tohto materiálu vo vákuu vzniká pena, ktorá pri ďalšej aplikácii vákua prípadne stuhne. Treba dbať na to, aby sa táto operácia uskutočňovala v dostatočne veľkej banke, do ktorej by sa vošla všetka pena).
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,25 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).
R_f = 0,37 (silikagél; tetrahydrofurán - toluén 20 : 80).

Ak sa produkt nanesie na dosku len v malom množstve, dôjde k rozštiepeniu izomérov a k vzniku dvoch škvŕn s R_f = 0,37 a R_f = 0,46 (silikagél; tetrahydrofurán - toluén 20 : 80).
Poznámka: Udržiavanie vyššie uvedenej teploty vnútri reakčnej zmesi má pre získanie v podstate čistého produktu zásadný význam.

d. 2(RS),3(SR)-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2--hydroxypentyl]-L-prolínamid

Vo veľkej Parrovej hydrogenačnej nádobe sa rozpustí 131,6 g (0,262 mol) produktu z príkladu 5c v 750 ml etanolu a pridá sa 13,0 g 10 % paládia na uhlí (50 % vody) ako katalyzátora. Všetky tieto operácie sa uskutočňujú pod dusíkom. Reakčná zmes sa potom v Parrovej aparatúre trepe vo vodíkovej atmosfére pri tlaku 480 kPa. Aparatúra sa neustále dopĺňa novým vodíkom až do skončenia jeho spotreby. Podľa výsledku TLC vzorky reakčnej zmesi neobsahuje táto už žiadnu východiskovú látku. Reakčná zmes sa prefiltruje cez vrstvu kremeliny (Celite ^{R}) a zahustí sa na penový zvyšok. Tento materiál poskytne po rozotretí s dietyléterom, filtrácii a vysušení 81, 4 g (84 %) pevného šedkastého produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,41 (silikagél; chloroform - metanol 10 : 1).

Príklad 6
3S(alebo R)-benzyloxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl]-L-prolínamid [zlúčenina vzorca Ib, kde R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2$, R^4 = H, A = 0C0, n = 1]
a. Soľ 2R,3S-3-amino-1,1,1-trifluór-4-metyl-2-pentanolu s kyselinou D-vínnou

20 g amín-hydrochloridu, vyrobeného ako v príklade 4c, sa rozpustí vo vode a roztok sa neutralizuje pevným hydrogénuhličitanom sodným. Vodný roztok sa niekoľkokrát extrahuje dichlórmetánom, spojené extrakty sa vysušia síranom sodným a zahustia sa. Získa sa 14,04 g amínu vo forme voľnej zásady, rezultujúceho ako pevná biela látka. Tento materiál sa v 100 ml vriaceho bezvodého etanolu zmieša s 12,31 g kyseliny D-vínnej a vzniknutý kalný roztok sa za horúca prefiltruje cez filtračný papier. Roztok sa potom pomaly chladí cez noc pri izbovej teplote, potom sa na niekoľko hodín umiestni do chladničky. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje na frite, premyje sa studeným etanolom a cez noc sa suší vo vákuovej sušiarni pri teplote 40 °C. Vzorka vysušeného pevného bieleho materiálu získaného vo výťažku 4,56 g sa topí pri 127 až 130 °C. Väčšia časť tohto materiálu (4,05 g) sa rozpustí v 20 ml vriaceho etanolu a roztok sa pomaly ochladí na izbovú teplotu. Vylúčený gélovitý produkt bielej farby sa odfiltruje na frite a niekoľkokrát sa premyje etanolom. Po niekoľkohodinovom sušení vo vákuovej sušiarni pri teplote 40 °C sa získa pevný biely produkt s teplotou topenia 132 až 134 °C.

b. 2S,3S-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [zlúčenina vzorca VIIb, kde R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2$, R^4= H, A = OCO, n = 1]

V trojhrdlovej banke s guľatým dnom s obsahom 50 ml, opatrenej teplomerom, privádzačom dusíka a magnetickým miešadlom, sa v dusíkovej atmosfére rozpustí 1,00 g (2,87 mmol) kyseliny pripravenej podľa príkladu 5b v 16 ml suchého tetrahydrofuránu. Pridá sa 0,34 ml (3,09 mmol) N-metylmorfolínu, výsledný roztok sa ochladí na -35 °C (merané vnútri reakčnej zmesi) a počas 2 minút sa k nemu pridá 0,37 ml (2,85 mmol) izobutyl-chlórmravčanu, pričom sa teplota nenechá vystúpiť nad -35 °C. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote od -45 °C do -35 °C.

0,92 g (2,86 mmol) derivátu kyseliny D-vínnej z príkladu 6a sa rozpustí v zmesi 5 ml tetrahydrofuránu a 2 ml dimetylsulfoxidu, pridá sa 0,68 ml N-metylmorfolínu a vzniknutý roztok sa pridá k vyššie uvedenej reakčnej zmesi takou rýchlosťou, aby sa teplota udržala pod -40 °C .Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote od -45 °C do -15 °C, potom sa nechá cez noc zohriať na izbovú teplotu, zriedi sa chloroformom, premyje sa vodou a nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa. Získa sa 1,15 g (80 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme pevnej bielej látky. ^{1}H-NMR spektrum tohto materiálu, merané v perdeuterodimetylsulfoxide, obsahuje dublet pri δ 6,43, ktorý zodpovedá chemickému posunu protónu alkoholovej skupiny v materiále s vyššie uvedenou relatívnou konfiguráciou.

c. 3S(alebo R)-benzyloxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1--trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [zlúčenina vzorca Ib, kde R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

0,25 g (0,5 mmol) alkoholu pripraveného v príklade 6b sa rozpustí v dichlórmetáne a k roztoku sa naraz pridá 0,42 g (0, 99 mmol) Dess-Martinovho perjodinanu .Po pridaní 0,08 ml (1, 04 mmol) kyseliny trifluóroctovej sa mierne zakalená zmes cez noc mieša, pričom prejde na bielu suspenziu, ktorá podľa chromatografie na tenkej vrstve v podstate neobsahuje východiskový materiál. Reakčná zmes sa rozmieša s vodným roztokom 0,78 g tiosíranu sodného a 0,42 g hydrogénuhličitanu sodného a organická vrstva, ktorá sa prípadne zbaví suspendovaných pevných bielych častíc, sa od vodnej fázy oddelí. Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa na olejovitý zvyšok, ktorý po novom rozpustení v zmesi dietyléteru a hexánu a opätovnom zahustení poskytne 0,21 g (výťažok 84 %) pevného bieleho produktu. Po prekryš-

talovaní tohto materiálu z horúcej zmesi dietyléteru a hexánu sa prakticky čistá vzorka zlúčeniny uvedenej v názve vo forme v podstate čistého izoméru poskytujúceho pri vysokotlakovej kvapalinovej chromatografii jediné maximum s retenčnou dobou identickou s retenčnou dobou autentickej vzorky zlúčeniny uvedenej v názve, pripravenej postupom podľa príkladu 117.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,65 [Col A, voda - metanol 55 : 45]
FR = 2,0.

Príklad 7
1-[2-(tricyklo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-1-yl)etoxykarbonyl]-N-[3-(RS)-3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

a. 4-nitrofenyl-2-[tricyklo(3,3,1,$1^{3,7}$)dec-1-yl]-etyl-karbonát

K roztoku 1,17 g (5,82 mmol) p-nitrofenyl-chlórmravčanu v 25 ml dietyléteru sa pri teplote 0 °C pridá 5 ml pyridínu a potom sa k nemu v priebehu 1 hodiny prikvapká 1,00 g (5,54 mmol) 2-(1-adamantyl)etanolu v 20 ml dietyléteru. Výsledná zmes sa 12 hodín mieša pri izbovej teplote a potom sa roztrepe medzi vodu a dietyléter. Étérická vrstva sa premyje 5 % vodnou kyselinou chlorovodíkovou a fosfátovým pufrom s pH 7,0, vysuší sa síranom horečnatým a po filtrácii sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu a hexánu (5 : 95) ako elučného činidla. Získa sa 1,10 g produktu vo forme bieleho prášku.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,29 (silikagél; etylacetát - hexán 5 : 95).

b. 1-[2-(tricyklo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-1-yl)etoxykarbonyl]-N-[2(RS)-3(SR)-3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

Roztok 731,0 mg (2,98 mmol) produktu z príkladu 7a, 500 mg (1,80 mmol) produktu pripraveného pri použití postupu podľa príkladu 2b a 2,57 g (18,6 mmol) uhličitanu draselného a 50 ml dimetylformamidu sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote, potom sa prefiltruje a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa extrahuje etylacetátom, roztok sa premyje trikrát vždy 10 % hydroxidom sodným, vysuší sa zmesou uhličitanu draselného a síranu sodného (10 : 90), prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli pri použití zmesi metanolu a chloroformu (1:99) ako elučného činidla. Získaná pevná látka poskytne po premytí hexánom 340 mg žiadaného produktu vo forme pevnej bielej látky.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,86, 6,38 (Col A; acetonitril - voda - kyselina trifluóroctová 70 : 30 : 0,1) FR = 2.

c. 1-[2-(tricyklo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-1-yl)etoxykarbonyl]-N-[3-(RS)-3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 1,09 g (8,60 mmol) oxalylchloridu v 15 ml suchého dichlórmetánu, ochladeného na -43 °C, sa pridá 1,37 g (17,3 mmol) dimetylsulfoxidu v 10 ml dichlórmetánu. Pridávanie trvá 15 minút. Výsledný roztok sa 10 minút mieša a potom sa k nemu rovnakým spôsobom pridá v priebehu 30 minút 340 mg (0,72 mmol) produktu z príkladu 7b. Reakčný roztok sa ďalšiu hodinu mieša pri teplote -43 °C, potom sa k nemu pomaly pridá 4,80 ml (34,5 mmol) trietylamínu. Roztok sa nechá pomaly zohriať na izbovú teplotu, 2 hodiny sa mieša, potom sa zriedi dichlórmetánom, premyje sa 10 % kyselinou chlorovodíkovou 5 % vodným roztokom chlórnanu sodného, vysuší sa zmesou uhličitanu draselného a síranu sodného (10 : 90), prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Surový produkt sa prečistí dvoma po sebe nasledujúcimi flash chromatografiami na stĺpci silikagélu pri použití zmesi metanolu a chloroformu (0,1 : 99,9) v prvom prípade a etylacetátu a hexánu (1 : 5) v druhom prípade ako elučných činidiel. Získa sa 130 mg produktu vo forme pevnej bielej látky.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,50 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,31 (Col A; acetonitril - voda - kyselina trifluóroc- tová 70 : 30 : 0,01; prietok 2 ml/min).
Analýza: pre $C_{24}H_{35}N_2F_3O_4.0,25H_2O$
vypočítané: 60,43 % C, 7,50 % H, 5,87 % N;
zistené: 60,50 % C, 7,45 % H, 5,74 % N.

Príklad 8
3(RS)-1-(4-fenylbutylkarbonyl)-N-[3-(4-metyl-1,1,1--trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

a. 2(RS),3(SR)-1-(4-fenylbutylkarbonyl)-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

Roztok 0,330 g (1,86 mmol) kyseliny 5-fenylvalerovej a 0,280 g (2,79 mmol) N-metylmorfolínu v 100 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na -15 °C, prikvapká sa k nemu roztok 0,280 g (2,05 mmol) izobutyl-chlórmravčanu v 5 ml tetrahydrofuránu, zmes sa 10 minút mieša pri teplote -15 °C, potom sa teplota zníži na -40 °C a k zmesi sa prikvapká roztok 0,500 g (1,86 mmol) produktu vyrobeného pri použití postupu opísaného v príklade 2b v 25 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša najprv 1 hodinu pri teplote -40 °C a potom cez noc pri izbovej teplote, prefiltruje sa a filtrát sa zahustí vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pomocou zmesi metanolu a chloroformu (3 : 97) ako elučného činidla. Získa sa 0,60 g žiadaného produktu vo forme pevnej látky.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,40 - 0,51 (silikagél; metanol - chloroform 3 : : 97).

b. 3(SR)-1-(4-fenylbutylkarbonyl)-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K miešanému roztoku 3,43 g (27,0 mmol) oxalylchloridu v 10 ml dichlórmetánu, predchladeného na -60 °C, sa v dusíkovej atmosfére v priebehu 10 minút prikvapká roztok 4,22 g (54,0 mmol) dimetylsulfoxidu v 80 ml suchého dichlórmetánu. Počas tohto prikvapkávania nemá teplota prevýšiť -55 °C. Zmes sa 15 minút mieša pri teplote -60 °C a potom sa k nej v priebehu 10 minút prikvapká roztok 0,580 g (1,35 mmol) produktu z príkladu 8a v 100 ml dichlórmetánu. Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -60 °C, potom sa k nej pri teplote -60 °C prikvapká v priebehu 10 minút 6,98 g (54,0 mmol) diizopropyletylamínu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri izbovej teplote, pričom sa nechá zohriať na izbovú teplotu, potom sa postupne premyje dvakrát 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného a zahustí sa vo vákuu. Získa sa 0,85 g surového produktu vo forme oranžovo sfarbeného sirupu. Tento surový produkt sa prečistí trojnásobnou flash chromatografiou na silikagéli, pri použití nasledujúcich rozpúšťadlových sústav:
1) metanol - chloroform (3 : 97),

2) metanol - chloroform (3 : 97) a
3) dietyléter - hexán (90 : 10).
Získa sa 319 mg žiadaného produktu vo forme bielej peny.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,33 - 0,40 (silikagél; dietyléter - hexán 90 : 10).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 17,93, 18,55 (Col A; voda - acetonitril - 55 : 45; prie- tok 2 ml/min).
Analýza: pre $C_{22}H_{29}N_2O_3F_3.1,25H_2O$
vypočítané: 58,85 % C, 7,07 % H, 6,24 % N;
zistené: 58,91 % C, 6,83 % H, 6,13 % N.

Príklad 9
3(SR)-1-[benzyloxykarbonyl]-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid
K miešanému roztoku 0,75 g (5,9 mmol) oxalylchloridu v 5 ml suchého metylénchloridu sa pri teplote -60 °C pod dusíkom prikvapká roztok 0,890 g (11,4 mmol) dimetylsulfoxidu v 5 ml suchého metylénchloridu. Výsledná zmes sa nechá zohriať na -25 °C a pridá sa k nej roztok 0,200 g (0,497 mmol) produktu vyrobeného postupom opísaným v príklade 2a v 5 ml suchého metylénchloridu. Zmes sa 0,5 hodiny mieša pri teplote -25 °C, potom sa k nej pridá 1,94 g (19,2 mmol) trietylamínu, reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu a prefiltruje sa. Filtrát sa odparí a zvyšok sa rozpustí v chloroforme. Chloroformový roztok sa postupne premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a prefiltruje sa. Po odparení rozpúšťadla vo vákuu sa získa 0,147 g surového produktu, ktorý sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi chloroformu a metanolu (97 : : 3) ako elučného činidla. Získa sa 0,11 g žiadaného produktu.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f - 0,25 (chloroform - etylacetát 90 : 10).
Analýza: pre $C_{19}H_{23}F_3N_2O_4.1,5H_2O$
vypočítané: 53,39 % C, 6,13 % H, 6,55 % N;
zistené: 53,55 % C, 5,78 % H, 6,56 % N.

Príklad 10
2(RS),3(SR)-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid
a. Metylester N-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-L-prolínu
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví opakovaním postupu opísaného v príklade 3a.

b. N-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-L-prolín
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví postupom podľa príkladu 3b pri použití materiálu z príkladu 10a ako východiskovej látky.

c. 2-metyl-1-nitropropán
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví postupom podľa príkladu 1a.

d. 2(RS),3(SR)-4-metyl-3-nitro-1,1,1-trifluór-2-pentanol
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví postupom podľa príkladu 1b pri použití materiálu z príkladu 10c ako východiskovej látky.

e. 2(RS),3(SR)-3-amino-4-metyl-1,1,1-trifluór-2-pentanol-hydrochlorid
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví postupom podľa príkladu 1c pri použití materiálu z príkladu 10d ako východiskovej látky.

f. 2(RS),3(SR)-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4--metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví postupom podľa príkladu 3c pri použití materiálov z príkladov 10b a 10e ako východiskových látok.

g. 2(RS),3(SR)-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2--hydroxypentyl)]-L-prolínamid
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví postupom podľa príkladu 3d pri použití zlúčeniny z príkladu 10f ako východiskovej látky.

Príklad 11
3(RS)-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid
a. - f.
Reakčné stupne a. až f. sa uskutočňujú postupom opísaným v príkladoch 10a - f.

g. 3(RS)-[benzyloxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl--1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid
K miešanému roztoku 10,12 g (79,75 mmol) oxalylchloridu v 160 ml dichlórmetánu, predchladenému na -60 °C, sa v dusíkovej atmosfére v priebehu 10 minút prikvapká roztok 12,46 g (159,50 mmol) dimetylsulfoxidu v 12 ml suchého dichlórmetánu. Počas pridávania nesmie teplota reakčnej zmesi prekročiť -50 °C. V priebehu 10 minút sa potom pri teplote -60 °C prikvapká roztok 2,00 g (3,99 mmol) alkoholu z príkladu 11f v 160 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -60 °C, potom sa k nej pri teplote -60 °C prikvapká v priebehu 10 minút 20,62 g (159,50 mmol) diizopropyletylamínu. Výsledná zmes sa nechá počas jednohodinového miešania zohriať na izbovú teplotu, potom sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného a zahustí sa vo vákuu. Získa sa 2,76 g surového produktu vo forme oranžovo sfarbeného sirupu. Tento surový produkt sa prečistí trojnásobnou flash chromatografiou na silikagéli, pri použití nasledujúcich elučných činidiel:
1) éter - hexán (80 : 20)
2) metanol - chloroform (2,5 : 97,5)
3) metanol - chloroform (2,5 : 97,5).
Získa sa 0,88 g žiadaného produktu vo forme bielej penovitej látky.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,45 (silikagel; metanol : chloroform 3 : 97).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,45, 11,10 (Col A; voda - acetonitril (55 : 45) s 0,1 % kyseliny trifluóroctovej; prietok 2 ml/min).
Analýza: pre $C_{24}H_{32}N_3O_5F_3.0,5H_2O$
vypočítané: 56,68 % C, 6,54 % H, 8,26 % N;
zistené: 56,58 % C, 6,52 % H, 8,21 % N.

Príklad 12
3(RS)-[2-(2-oxopyrolidinyl)etoxykarbonyl]-L-valyl-N--[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxypentyl)]-L-prolínamid
a. 4-nitrofenyl-2-(2-oxopyrolidinyl)etylkarbonát
3,00 g (23,2 mmol) N-(2-hydroxyetyl)-pyrolidónu sa v dusíkovej atmosfére rozpustí v 20 ml dietyléteru a k roztoku sa pri miešaní pri izbovej teplote prikvapká v priebehu 2 hodín roztok 4,68 g (23,2 mmol) p-nitrofenyl-chlórmravčanu v 25 ml dietyléteru. Zmes sa ešte 2 hodiny mieša pri izbovej teplote a potom sa za-

hustí vo vákuu. Získa sa 7,90 g surového produktu, ktorý po prečistení flash chromatografiou na silikagéli, pri použití zmesi metanolu a chloroformu v pomere 5 : 95 ako elučného činidla, poskytne 4,62 g žiadaného produktu vo forme bieleho prášku.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,51 (silikagél; metanol - chloroform 3 : 97).

b. 2(RS),3(SR)-[2-(2-oxopyrolidinyl)etoxykarbonyl]-L--valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L--prolínamid

K roztoku 1,20 g (4,08 mmol) 2-(2'-oxopyrolidinyl)-etyl-p-nitrofenylkarbonátu a 1,50 g (4, 08 mmol) produktu pripraveného postupom podľa príkladu 3d v 100 ml dimetylformamidu sa pri izbovej teplote v dusíkovej atmosfére pridá 2, 820 g (40,80 mmol) uhličitanu draselného. Reakčná zmes sa cez noc mieša, potom sa zriedi etylacetátom a nadbytok uhličitanu draselného sa odfiltruje. Filtrát sa zahustí vo vákuu, zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a roztok sa postupne premyje 10 % vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou, 5 % kyselinou citrónovou a roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom sodným, prefiltruje sa a zahustí sa vo vákuu. Získaný surový alkohol poskytne po prečistení flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi metanolu a chloroformu (5 : 95) ako elučného činidla 0,72 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,46 (silikagél; metanol - chloroform 7 : 93).

c. 3(RS)-[2-(2-oxopyrolidinyl)etoxykarbonyl]-L-valyl--N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxypentyl)]-L-prolínamid

K miešanému roztoku 3,500 g (27,60 mmol) oxalylchloridu v 80 ml dichlórmetánu, predchladenému na -60 °C, sa v dusíkovej atmosfére prikvapká v priebehu 10 minút roztok 4,310 g (55,20 mmol) dimetylsulfoxidu v 6 ml suchého dichlórmetánu, pričom v priebehu tohto pridávania nemá teplota reakčnej zmesi nikdy prekročiť -50 °C. K zmesi sa potom pri teplote -60 °C prikvapká v priebehu 10 minút roztok 0,720 g (1,38 mmol) alkoholu z príkladu 12b v 80 ml dichlórmetánu, výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -60 °C a potom sa k nej pri tej istej teplote prikvapká v priebehu 10 minút roztok 7,13 g (55,2 mmol) diizopropyletylamínu v 50 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša, pričom sa nechá zohriať na izbovú teplotu, potom sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného a zahustí sa vo vákuu. Získa sa surový produkt vo forme oranžovo sfarbeného sirupu. Tento surový produkt poskytne po prečistení flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi metanolu a chloroformu (5 : 95) ako elučného činidla 0,43 g žiadaného produktu vo forme bielej peny.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,33 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 3,50, 4,63 (Col A; voda - acetonitril 55 : 45; prietok 1 ml/min).
Analýza: pre $C_{23}H_{35}N_4O_6F_3.H_2O$
vypočítané: 51,29 % C, 6,92 % H, 10,40 % N;
zistené: 51,20 % C, 6,86 % H, 10,03 % N.

Príklad 13

3(RS)-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-L-valyl-N-[3--(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

a. Terc.butylester N-benzyloxykarbonyl-L-valyl-L-prolínu.

Roztok 56,25 g (0,244 mol) N-benzyloxykarbonyl-L-valínu a 60,67 g (0,45 mol) hydroxybenzotriazolu v 565 ml dimetylformamidu sa ochladí na 5 °C a v jedinej dávke sa k nemu pridá 50,89 g (0,247 mol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa ešte 15 minút mieša pri teplote 5 °C a potom sa k nej pridá 38,36 g (0,224 mol) terc.butylesteru L-prolínu. Výsledná zmes sa mieša najprv 2 hodiny pri teplote 5 °C a potom 48 hodín pri izbovej teplote, potom sa prefiltruje a zahustí sa vo vákuu. Olejovitý zvyšok sa rozpustí v 1 litre etylacetátu a roztok sa postupne premyje 20 % kyselinou citrónovou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Získa sa 92,0 g žiadaného produktu vo forme bielej penovitej látky.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,9 (silikagél; chloroform - etylacetát 85 : 15).

b. Terc.butylester L-valyl-L-prolínu

Zmes 92,0 g (0,227 mol) produktu z príkladu 13a a 10 g 10 % paládia na uhlí v 1 litre etanolu sa 6 hodín hydrogenuje v Parrovom trepacom autokláve pri izbovej teplote pri tlaku 420 kPa. Reakčná zmes sa prefiltruje cez vrstvu kremeliny a zahustí sa vo vákuu. Získa sa 62 g žiadaného produktu vo forme žltého viskózneho oleja.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,3 (silikagél; metanol - chloroform 10 : 90).

c. Terc.butylester N-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-L-valyl-L-prolínu

K roztoku 2,1 g (7,8 mmol) produktu z príkladu 13b v 60 ml dichlórmetánu, predchladeného na 0 °C, sa pridá 8,0 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a k zmesi sa pri miešaní pridá 0,96 ml (7,8 mmol) 3-metoxykarbonylpropionylchloridu. Reakčná zmes sa 15 minút intenzívne mieša pri teplote 0 °C, výsledný roztok sa extrahuje z chladiaceho ľadového kúpeľa, zriedi sa 30 ml vody a okyslí sa 1N kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom. Organické fázy sa spoja, vysušia sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustia vo vákuu. Zvyšok sa prečistí flash chromatografiou na stĺpci silikagélu, ktorý sa vymýva najprv dietyléterom a potom etylacetátom. Získa sa 2,68 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,28 (silikagél; dietyléter).

d. N-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-L-valyl-L-prolín

K roztoku 2,68 g (6,98 mmol) produktu z príkladu 13c v 11 ml dichlórmetánu sa pridá 11,0 ml (143 mmol) kyseliny trifluóroctovej. Zmes sa 4 hodiny mieša a potom sa zahustí vo vákuu. Získa sa 2,13 g žiadaného produktu, ktorý sa používa bez ďalšieho čistenia.

e. 2(RS),3(SR)-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-L--valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]--L-prolínamid

K roztoku 0,71 ml (6,5 mmol) N-metylmorfolínu a 2,13 g (6,5 mmol) produktu z príkladu 13d v 50 ml tetrahydrofuránu predchladeného na -15 °C, sa pridá 0,85 ml (6,5 mmol) izobutyl-chlórmravčanu. Zmes sa 10 minút mieša, jej teplota sa zníži na -50 °C a v jedinej

dávke sa k nej pridá suspenzia 0,71 ml (6,5 mmol) N-metylmorfolínu a 1,39 g (6,5 mmol) produktu pripraveného postupom podľa príkladu 1c v 50 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote, potom sa prefiltruje a filtrát sa zahustí vo vákuu. Odparok sa vyberie etylacetátom a roztok sa postupne premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi metanolu a chloroformu (5 : 95) ako elučného činidla. Získa sa 1,92 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,24 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).

f. 3(RS)-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 6,9 ml (0,079 mol) oxalylchloridu v 160 ml dichlórmetánu, predchladeného na -60 °C, sa pomaly pridá roztok 11,2 ml (0,158 mol) dimetylsulfoxidu v 12 ml dichlórmetánu. Po pridaní roztoku 1,90 g (3,95 mmol) produktu z príkladu 13e v 160 ml dichlórmetánu sa zmes 1 hodinu mieša pri teplote -60 °C, potom sa k nej pomaly pridá 28,0 ml (0,158 mol) diizopropyletylamínu a reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu. Výsledný roztok sa premyje dvakrát vždy 80 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a roztokom chloridu sodného, organická vrstva sa vysuší síranom sodným a po filtrácii sa zahustí. Získa sa 3,5 g surového produktu, ktorý sa prečistí cez silikagél pri použití etylacetátu ako rozpúšťadla a potom flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi metanolu a chloroformu (5 : 95) ako elučného činidla. Získa sa 1,49 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,31 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).
Diagnostické ^{1}H-NMR spektrum (CD_3SOCD_3, 250 MHz):
0,9 (M,12H), 3,54 (s,3H), 3,54 - 3,68 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,48 (dd, 1/2 H), 4,58 (dd, 1/2 H), 8,1 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H).

Príklad 14
3(RS)-[2-(karboxy)etylkarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 0,20 g (0,42 mmol) produktu z príkladu 13f v 10 ml metanolu sa pridá 0,92 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a zmes sa mieša cez noc pri izbovej teplote. Po pridaní 1 ml 1N vodnej kyseliny chlorovodíkovej sa reakčná zmes na odstránenie metanolu zahustí vo vákuu a zvyšný vodný roztok sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Získa sa 0,18 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,2 (silikagél; metanol - chloroform - kyselina trifluóroctová 5 : 94 : 1).

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 2,9, 5,86 (Applied Science Absorbosphere C8, 4,6 mm x 10 cm; acetonitril - voda - kyselina trifluóroctová 20 : 80 : 0,1; prietok 1,6 ml/min).

Príklad 15
3(RS)-[4-(etoxykarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

a. 2(RS),3(SR)-[(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 1,65 g (4,5 mmol) produktu vyrobeného postupom podľa príkladu 3d v 20 ml chloroformu sa prikvapká roztok 0, 86 g (4,5 mmol) 4-etoxykarbonylfenylizokyanátu v 2 ml chloroformu, reakčná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote a potom sa zahustí vo vákuu. Získaný surový produkt poskytne po prečistení flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi metanolu a chloroformu v pomere 2,5 : 97,5 a zmesi metanolu a chloroformu v pomere 5:95 ako elučných činidiel 1,76 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,34 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).

b. 3(RS)-[(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 2,75 ml (31,5 mmol) oxalylchloridu v 60 ml dichlórmetánu, predchladeného na -60 °C, sa pomaly pridá roztok 4,5 ml (63 mmol) dimetylsulfoxidu v 5 ml dichlórmetánu. Zmes sa 15 minút mieša pri teplote -60 °C, potom sa k nej pridá roztok 1,76 g (3,15 mmol) produktu z príkladu 15a v 60 ml dichlórmetánu a v miešaní pri teplote -60 °C sa pokračuje ešte 1 hodinu. Po pomalom pridaní 11 ml (63 mmol) diizopropyletylamínu sa reakčná zmes nechá zohriať na izbovú teplotu. Výsledný roztok sa premyje dvakrát vždy 60 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a roztokom chloridu sodného, organická vrstva sa vysuší síranom sodným, prefiltruje sa a zahustí sa vo vákuu. Získa sa 2,3 g surového produktu, ktorý sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití stupňovej gradientovej elúcie chloroformom, zmesou metanolu a chloroformu v pomere 2, 5 : 97,5 a zmesou metanolu a chloroformu v pomere 5 : 95. Získa sa 0,91 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,42 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,77, 11,27 (Col A; acetonitril - voda 45 : 55; prietok 2 ml/min).

Príklad 16
3(RS)-[(4-karboxyfenyl)aminokarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 0,48 g (0,86 mmol) produktu z príkladu 15b v zmesi 8 ml metanolu a 7 ml vody sa pridá 1 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Zmes sa 3 hodiny mieša, potom sa k nej pridá ďalší 1 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a reakčná zmes sa mieša cez noc pri izbovej teplote. Po pridaní 2,5 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej sa metanol odparí vo vákuu, pridá sa 10 ml vody a vodná zmes sa extrahuje dvakrát vždy po 50 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustia vo vákuu. Získa sa 0,42 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,17 (silikagél; metanol - chloroform - kyselina octová 5 : 94 : 1).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 2,38, 2,78 (Col A; acetonitril - voda 30 : 70; prietok 1 ml/min).

Príklad 17
3(RS)-[(4-fenylbutyl)karbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

a. 2(RS),3(SR)-[(4-fenylbutyl)karbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 0,728 g (4,08 mmol) kyseliny 5-fenylvalerovej, 1,5 g (4,08 mmol) produktu vyrobeného postupom podľa príkladu 3d a 1,19 g (8,8 mmol) hydroxybenzotriazolu v 75 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pridá 0,906 g (4,4 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa nechá pri miešaní cez noc zohriať na izbovú teplotu, potom sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa extrahuje 60 ml chloroformu a roztok sa postupne premyje 30 ml 20 % kyseliny citrónovej, 30 ml vody, 30 ml 5 % vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a 30 ml roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Získa sa 2,0 g surového produktu, ktorý po prečistení flash chromatografiou na silikagéli, pri použití zmesi metanolu a chloroformu v pomere 5 : 95 ako elučného činidla, poskytne 1,0 g žiadaného produktu vo forme bielej penovitej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,5 - 0,55 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).

b. 3(RS)-[(4-fenylbutyl)karbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K miešanému roztoku 2,10 ml (24 mmol) oxalylchloridu v 50 ml suchého dichlórmetánu, ochladeného na -60 °C, sa pod dusíkom prikvapká roztok 3,4 ml (48 mmol) dimetylsulfoxidu v 4 ml suchého dichlórmetánu. Výsledný roztok sa 15 minút mieša pri teplote -60 °C, potom sa k nemu pri udržiavaní teploty pod -50 °C pomaly pridá roztok 1,00 g (1,89 mmol) produktu z príkladu 17 a v 30 ml suchého dichlórmetánu. Zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -50 °C, potom sa k nej prikvapká 8,48 ml (48 mmol) diizopropyletylamínu, reakčná zmes sa nechá pomaly zohriať na izbovú teplotu a postupne sa premyje 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Surový ketón sa prečistí trojnásobnou flash chromatografiou na silikagéli, pri použití nasledujúcich elučných činidiel:
1) metanol - chloroform (5 : 95),
2) chloroform (100 %) - metanol - chloroform (3 : 97),
3) dietyléter (100 %) - metanol - dietyléter (10 : 90).

Získa sa 0,2 g žiadaného finálneho produktu vo forme bielej voskovitej pevnej látky.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,80, 8,90 (Col A; voda - acetonitril - kyselina trifluóroctová 40 : 60 : 0,1; prietok 0,75 ml/min).

Analýza: pre $C_{27}H_3N_4F_3H_{38}.0,5H_2O$
vypočítané: 60,65 % C, 7,35 % H, 7,85 % N;
zistené: 60,68 % C, 7,30 % H, 7,67 % N.

Príklad 18

3(RS)-2-[2-(tricyklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-yl)etoxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

a. 4-nitrofenyl-2-(tricyklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-yl)-etylkarbonát

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví postupom podľa príkladu 7a.

b. 2(RS),3(SR)-[2-(tricyklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-yl)etoxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

Roztok 0,758 g (2,19 mmol) produktu z príkladu 18a, 0,768 g (2,09 mmol) produktu pripraveného postupom podľa príkladu 3d a 2,89 g (20,9 mmol) uhličitanu draselného v 75 ml dimetylformamidu sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote, potom sa prefiltruje a rozpúšťadlá sa opäť odparia vo vákuu. Zvyšok sa zriedi etylacetátom, roztok sa premyje trikrát 10 % roztokom hydroxidu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa zmesou pevného uhličitanu draselného a síranu sodného (10 : 90), prefiltruje sa a rozpúšťadlá sa odparia pri zníženom tlaku. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi metanolu a chloroformu (2 : 98) vo forme bielej peny.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,14 a 0,18 (silikagél; metanol - chloroform 2 : : 98).

c. 3(RS)-[2-(tricyklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-yl)etoxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 2,14 g (16,8 mmol) oxalylchloridu v 30 ml suchého dichlórmetánu, ochladeného na -43 °C, sa v priebehu 1 hodiny prikvapká 2,66 g (33,6 mmol) dimetylsulfoxidu v 20 ml dichlórmetánu a potom sa rovnakým spôsobom v priebehu 30 minút pridá 0,965 g (1,68 mmol) produktu z príkladu 18b. Reakčný roztok sa ešte 1 hodinu mieša pri teplote -43 °C, potom sa k nemu pridá 8,50 g (84,0 mmol) trietylamínu, roztok sa nechá pomaly zohriať na izbovú teplotu, zriedi sa dichlórmetánom, premyje sa 5 % kyselinou chlorovodíkovou a 5 % vodným chlórnanom sodným, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli. Po predchádzajúcom spracovaní silikagélu zmesou metanolu a chloroformu (1 : 99) sa elúciou stĺpca chloroformom získa 410 mg žiadaného produktu vo forme bielej penovitej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,39 (silikagél; metanol - chloroform 2 : 98).

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 8,12 a 10,75 (Col A; prietok 1,5 ml/min; acetonitril - voda - kyselina trifluóroctová 70 : 30 : 0,1).

Analýza: pre $C_{29}H_{44}N_3F_3O_5.0,75H_2O$
vypočítané: 59,52 % C, 7,83 % H, 7,18 % N;
zistené: 59,48 % C, 7,70 % H, 7,17 % N.

Príklad 19

3(RS)-[2-metoxyetoxy)etoxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

a. 2-(2-metoxyetoxy)etyl-4-nitrofenylkarbonát

K roztoku 2,00 g (9,92 mmol) p-nitrofenylchlórmravčanu v 50 ml dietyléteru sa pri teplote 0 °C pridá 8 ml pyridínu a potom sa v priebehu 1 hodiny prikvapká 1,14 g (9,45 mmol) 2-(2-metoxyetoxy)-etanolu v 25 ml dietyléteru. Výsledná zmes sa 12 hodín mieša pri izbovej teplote, potom sa roztrepe medzi vodu a dietyléter. Éterická vrstva sa premyje 5 % vodnou kyselinou chlorovodíkovou, fosfátovým pufrom s pH 7,0, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlá sa odparia vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu a hexánu (30 : 70) ako elučného činidla. Získa sa 1,30 g žiadaného produktu vo forme číreho bezfarebného oleja.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,11 (silikagél; etylacetát - hexán 30 : 70).

b. 2(RS),3(SR)-[(2-metoxyetoxy)etoxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-

-prolínamid

Roztok 1,11 g (3,90 mmol) produktu z príkladu 19a, 1,37 g (3,72 mmol) produktu pripraveného postupom podľa príkladu 3d a 5,14 g (37,2 mmol) uhličitanu draselného v 100 ml dimetylformamidu sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote, potom sa prefiltruje a rozpúšťadlá sa odparia vo vákuu. Zvyšok sa extrahuje etylacetátom, roztok sa premyje trikrát 10 % vodným roztokom hydroxidu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa pevnou zmesou uhličitanu draselného a síranu sodného (10 : 90), prefiltruje sa a rozpúšťadlá sa odparia vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli. Elúciou etylacetátom po predchádzajúcom spracovaní silikagélu zmesou trietylamínu a hexánu (1 : 9) sa získa 1,13 g žiadaného produktu vo forme čírej bezfarebnej sklovitej hmoty.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,43 a 0,48 (silikagél; metanol - chloroform 1 : 9).
Analýza: pre $C_{22}H_{38}N_3O_7F_3$
vypočítané: 51,45 % C, 7,45 % H, 8,18 % N;
zistené: 51,48 % C, 7,35 % H, 8,01 % N.

c. 3(RS)-[(2-metoxyetoxy)etoxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 3,26 g (2,57 mmol) oxalylchloridu v 70 ml suchého dichlórmetánu, ochladeného na -43 °C, sa v priebehu 1 hodiny prikvapká 4,07 g (51,4 mmol) dimetylsulfoxidu v 20 ml dichlórmetánu, a potom sa rovnakým spôsobom pridá v priebehu 30 minút 1,10 g (2,14 mmol) produktu z príkladu 19b v 25 ml dichlórmetánu. Po ďalšom hodinovom miešaní roztoku pri teplote -43 °C sa pridá 10,80 g (107,0 mmol) trietylamínu, výsledný roztok sa nechá pomaly zohriať na izbovú teplotu, zriedi sa dichlórmetánom, premyje sa 5 % kyselinou chlorovodíkovou a 5 % vodným roztokom chlórnanu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlá sa odparia vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi metanolu a chloroformu (2 : 98) ako elučného činidla. Získa sa 420 mg žiadaného produktu vo forme čírého alebo slabo žltého sirupu.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,32 a 0,37 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 7,38 a 9,55 (Col A; prietok 0,5 ml/min; acetonitril - - voda - kyselina trifluóroctová 50 : 50 : 0,1).
Analýza: pre $C_{22}H_{36}N_3O_7F_3.0,75H_2O$
vypočítané: 50,33 % C, 7,20 % H, 8,00 % N;
zistené: 50,34 % C, 7,21 % H, 7,58 % N.

Príklad 20

3(RS)-[(4-metoxyfenyl)karbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

a. 2(RS),3(SR)-[(4-metoxyfenyl)karbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 1,50 g (4,08 mmol) produktu pripraveného postupom podľa príkladu 3d, a 2,06 g (20,4 mmol) trietylamínu v 50 ml chloroformu, ochladeného na 0 °C, sa v priebehu 1 hodiny prikvapká 0,766 g (4,49 mmol) 4-metoxybenzoylchloridu v 40 ml chloroformu a reakčný roztok sa cez noc mieša pri izbovej teplote. Rozpúšťadlá sa odparia vo vákuu, zvyšok sa extrahuje etylacetátom, roztok sa premyje 5 % kyselinou chlorovodíkovou a 20 % hydroxidom sodným, vysuší sa zmesou pevného uhličitanu draselného a síranu sodného (10 : 90) a po filtrácii sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi metanolu a chloroformu (5 : 95) ako elučného činidla. Získa sa 1,84 g žiadaného produktu vo forme bielej penovitej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,33 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).
Analýza: pre $C_{24}H_{34}N_3O_5F_3.0,3H_2O$
vypočítané: 56,86 % C, 6,88 % H, 8,29 % N;
zistené: 56,80 % C, 6,88 % H, 8,07 % N.

b. 3(RS)-[(4-metoxyfenyl)karbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 3,79 g (29,9 mmol) oxalylchloridu v 50 ml suchého dichlórmetánu, ochladeného na -43 °C, sa v priebehu 40 minút prikvapká 4,73 g (59,8 mmol) dimetylsulfoxidu v 20 ml dichlórmetánu a potom sa k nemu rovnakým spôsobom pridá v priebehu 30 minút 1,50 g (2,99 mmol) produktu z príkladu 20a v 20 ml dichlórmetánu. Výsledný roztok sa ešte 1 hodinu mieša pri teplote -43 °C, potom sa k nemu pridá 15,10 g (149,5 mmol) trietylamínu a reakčná zmes sa nechá pomaly zohriať na izbovú teplotu. Reakčný roztok sa zriedi dichlórmetánom, premyje sa 5 % kyselinou chlorovodíkovou a 5 % chlórnanom sodným, vysuší sa síranom horečnatým a po filtrácii sa rozpúšťadlá odparia vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi rovnakých dielov etylacetátu a hexánu (po predchádzajúcom spracovaní silikagélu zmesou trietylamínu a hexánu v pomere 10 : 90) ako elučného činidla. Získa sa 489 mg žiadaného produktu vo forme bielej peny.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,15 a 0,19 (silikagél; metanol - chloroform 2 : 98).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,62 a 9,72 (Col A; prietok 1 ml/min; acetonitril - - voda - kyselina trifluóroctová 50 : 50 : 0,1).
Analýza: pre $C_{24}H_{32}O_5N_3F_3$
vypočítané: 57,71 % C, 6,46 % H, 8,41 % N;
zistené: 57,39 % C, 6,67 % H, 8,18 % N.

Príklad 21

3(RS)-N^2,N^6-bis[benzyloxykarbonyl]-L-lyzyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

a. 2(RS),3(SR)-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví postupom opísaným v príklade 2b.

b. 2(RS),3(SR)-N^2,N^6-bis[benzyloxykarbonyl]-L-lyzyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

K miešanému roztoku 1,54 g (3,72 mmol) (N^2,N^6-dibenzyloxykarbonyl)-L-lyzínu, 1,0 g (3,72 mmol) produktu z príkladu 21a a 1,01 g (7,44 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu v 70 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pod dusíkom pridá 0,84 g (4,09 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C, potom sa nechá cez noc pomaly zohriať na izbovú teplotu, prefiltruje sa, rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v chloroforme. Chloroformový roztok sa premyje 20 % kyselinou citrónovou, organická vrstva sa vysuší síranom sodným a prefiltruje sa. Po odparení rozpúšťadla vo vákuu sa získa 3,14 g surového produktu, ktorý po prečistení flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi chloroformu a metanolu v pomere 97 : 3 ako elučného činidla poskytne 1,50 g žiadaného finálne-

ho produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,33 - 0,45 (silikagél; chloroform - metanol 95 : 5).

c. 3(RS)-N^2,N^6-bis[benzyloxykarbonyl]-L-lyzyl-N-[3-(4--metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K miešanému roztoku 3,04 g (24 mmol) oxalylchloridu v 50 ml suchého dichlórmetánu sa pri teplote -60 °C pod dusíkom pridá roztok 3,59 g (46 mmol) dimetylsulfoxidu v 30 ml suchého dichlórmetánu. Reakčná zmes sa 5 minút mieša pri teplote -60 °C, potom sa nechá zohriať na -30 °C a prikvapká sa k nej roztok 1,32 g (2,0 mmol) produktu z príkladu 21b v 30 ml suchého dichlórmetánu. Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -25 °C, potom sa k nej pridá 7,8 g (77,4 mmol) trietylamínu, zmes sa nechá pomaly zohriať na izbovú teplotu, potom sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 2,6 g produktu, ktorý sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi chloroformu a metanolu v pomere 97 : 3 ako elučného činidla. Získa sa 0,99 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,4 - 0,52 (chloroform - metanol 95 : 5; silikagél).

Príklad 22
3(RS)-[benzyloxykarbonyl]-L-fenylalanyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid
a. 2(RS),3(SR)-[benzyloxykarbonyl]-L-fenylalanyl-N-[3--(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

K miešanému roztoku 1,41 g (4,47 mmol) produktu z príkladu 21a, 1,20 g (4,47 mmol) N-benzyloxykarbonyl)-L-fenylalanínu a 1,21 g (8,94 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu v 75 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pod dusíkom pridá 1,01 g (4,92 mmol) 1,3--dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C, potom sa nechá zohriať na izbovú teplotu a mieša sa cez noc. Výsledná zmes sa prefiltruje a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Surový zvyšok sa rozpustí v chloroforme, chloroformový roztok sa premyje 20 % kyselinou citrónovou a roztokom chloridu sodného a vysuší sa síranom sodným. Chloroformový roztok sa prefiltruje a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 3,57 g surového produktu, ktorý po prečistení flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi chloroformu a metanolu (97 : 3) ako elučného činidla poskytne 1,45 g žiadaného produktu vo forme bielej peny.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,39 - 0,60 (silikagél, chloroform - metanol 95 : 5).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,47 a 7,63 (Col A; acetonitril - voda 50 : 50; prietok 2,5 ml/min).

b. 3(RS)-[benzyloxykarbonyl]-L-fenylalanyl-N-[3-(4--metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K miešanému roztoku 1,89 g (14,9 mmol) oxalylchloridu v 40 ml suchého dichlórmetánu sa pri teplote -60 °C pod dusíkom prikvapká roztok 2,33 g (29,9 mmol) dimetylsulfoxidu v 40 ml suchého dichlórmetánu. Zmes sa 0,5 hodiny mieša pri teplote -60 °C, potom sa k nej pri teplote -50 °C pridá roztok 1,43 g (2,49 mmol) produktu z príkladu 22a v 40 ml suchého dichlórmetánu, výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -60 °C, potom sa k nej pridá 7,70 g (59,7 mmol) diizopropyletylamínu. Reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu, premyje sa dvakrát 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, organická vrstva sa vysuší síranom sodným a po filtrácii sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu. Získa sa 1,87 g surového produktu, ktorý po prečistení flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi chloroformu a metanolu (98 : 2) ako elučného činidla poskytne 0,771 g žiadaného produktu vo forme bielej peny.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,62 - 0,69 (silikagél, chloroform - metanol 95 : : 5).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,11 a 6,21 (Col A; acetonitril - voda 50 : 50; prietok 2,5 ml/min).
Analýza: pre $C_{28}H_{32}F_3N_3O_5$
vypočítané: 61,41 % C, 5,84 % H, 7,67 % N;
zistené: 61,53 % C, 5,82 % H, 7,67 % N.

Príklad 23
3(RS)-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-L-norleucyl--L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L--prolínamid
a. N-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-L-norleucín

K zmesi 6,55 g (50 mmol) L-norleucínu a 250 ml metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pri intenzívnom miešaní pod dusíkom prikvapká 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného (100 mmol) a potom sa prikvapká 7,52 g (50 mmol) 3-metoxykarbonylpropionylchloridu. Reakčná zmes sa 15 minút mieša pri teplote 0 °C, potom sa chladiaci kúpeľ odstráni a k zmesi sa pridá 100 ml vody. Hodnota pH sa 3N kyselinou chlorovodíkovou upraví na 1, pridá sa 200 ml etylacetátu a organická vrstva sa oddelí. Vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom, organické vrstvy sa spoja, premyjú sa roztokom chloridu sodného a vysušia sa síranom sodným. Roztok sa prefiltruje a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu, čím sa získa 10,73 g surového produktu. Časť tohto surového produktu s hmotnosťou 6,47 g (26,4 mmol) sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi chloroformu a metanolu (97 : 3) ako elučného činidla. Získa sa 5,31 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,45 (silikagél; chloroform - metanol - kyselina octová 95 : 4,75 : 0,25).

b. 2(RS),3(SR)-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-L--norleucyl-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 5,60 g (15,3 mmol) produktu pripraveného postupom podľa príkladu 3d, 3,75 g (15,3 mmol) produktu z príkladu 23a a 4,13 g (30,6 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu v 70 ml tetrahydrofuránu, predchladeného na 0 °C, sa pridá 3,46 g (16,8 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu. Výsledný roztok sa nechá pomaly zohriať na izbovú teplotu a cez noc sa mieša. Reakčná zmes sa prefiltruje a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa zriedi etylacetátom, roztok sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití gradientovej elúcie 100 % dietyléterom, zmesou dietyléteru a etylacetátu v pomere 90 : 10 a zmesou dietyléteru a etylacetátu v pomere 50 : 50. Získa sa 5,6 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,45 (silikagél; metanol - chloroform 1 : 9).

c. 3(RS)-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-L-norleucyl--L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L--prolínamid

K roztoku 16,5 ml (0,189 mol) oxalylchloridu v 350 ml dichlórmetánu, predchladeného na -65 °C, sa pomaly pridá roztok 27,0 ml (0,378 mol) dimetylsulfoxidu v 27 ml dichlórmetánu. Výsledný roztok sa 15 minút mieša, potom sa k nemu pridá roztok 5,60 g (0,00943 mol) produktu z príkladu 23b v 250 ml dichlórmetánu. Zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -65 °C, potom sa k nej prikvapká 67,0 ml (0,378 mol) diizopropyletylamínu. Reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu, potom sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití stupňovej gradientovej elúcie 100 % dietyléterom, zmesou dietyléteru a etylacetátu v pomere 50 : 50 a 100 % etylacetátom. Získa sa čiastočne prečistený produkt, ktorý sa ďalej čistí flash chromatografiou na silikagéli. Pomocou stupňovej gradientovej elúcie 100 % chloroformom, zmesou metanolu a chloroformu v pomere 2,5 : 97,5 a zmesou metanolu a chloroformu v pomere 5 : 95 sa získa 3,24 g finálneho produktu.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,80 a 12,98 (Col A; voda - acetonitril 65 : 35, prietok 2 ml/min).

Príklad 24

3(RS)-[2-(karboxyetyl)karbonyl]-L-norleucyl-L-valyl-N--[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 2,60 g (4,39 mmol) produktu z príkladu 23c v 95 ml metanolu sa pridá 9,5 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote, potom sa k nej pridá 10,5 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej. Výsledná zmes sa zahustí vo vákuu, k odparku sa pridá 35 ml vody a vzniknutá suspenzia sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje roztokom chloridu sodného, po vysušení síranom sodným sa prefiltruje a zahustí sa vo vákuu. Získa sa 2,1 g žiadaného produktu.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 12,63 a 19,05 (Col A; voda - acetonitril 65 : 35, prietok 0,5 ml/min).

Príklad 25

Benzyllester 3(RS)-[benzyloxykarbonyl]-L-α -glutamyl--L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L--prolínamidu

a. Benzylester 2(RS),3(SR)-[benzyloxykarbonyl]-L-α--glutamyl-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamidu

K roztoku 1,52 g (4,1 mmol) α-benzylesteru kyseliny N-benzyloxykarbonyl-L-glutamovej a 0,45 ml (4,1 mmol) N-metylmorfolínu v 30 ml tetrahydrofuránu, predchladeného na -15 °C, sa pridá 0,53 ml (4,1 mmol) izobutyl-chlórmravčanu. Reakčná zmes sa 10 minút mieša, ochladí sa na -40 °C, prikvapká sa k nej roztok 1,5 g (4,1 mmol) produktu z príkladu 3d v 30 ml tetrahydrofuránu, zmes sa cez noc mieša a nechá sa pomaly zohriať na izbovú teplotu. Výsledná zmes sa prefiltruje a zahustí vo vákuu. Zvyšok sa extrahuje etylacetátom, roztok sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným, prefiltruje sa a zahustí. Získaný surový produkt sa podrobí čisteniu flash chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití gradientovej elúcie 100 % chloroformom, zmesou metanolu a chloroformu v pomere 2,5 : 97,5 a zmesou metanolu a chloroformu v pomere 5 : 95, čím sa získa 2,13 g žiadaného produktu.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,43 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).

b. Benzylester 3(RS)-[benzyloxykarbonyl]-L-α-glutamyl-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamidu

K roztoku 5,2 ml (0,059 mol) oxalylchloridu v 100 ml dichlórmetánu, predchladeného na -65 °C, sa opatrne pridá roztok 8,40 ml (0,118 mol) dimetylsulfoxidu v 8 ml dichlórmetánu. Výsledný roztok sa 15 minút mieša, potom sa k nemu prikvapká roztok 2,13 g (2,96 mmol) produktu z príkladu 25a v 100 ml dichlórmetánu. Zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -60 °C, potom sa k nej prikvapká 20,9 ml (0,118 mol) N,N-diizopropyletylamínu, reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu, premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí. Získaný surový produkt sa čiastočne prečistí flash chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití stupňovej gradientovej elúcie 100 % dietyléterom, zmesou dietyléteru a etylacetátu v pomere 50 : 50 a 100 % etylacetátom. Nakoniec sa produkt prečistí flash chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití stupňovej gradientovej elúcie 100 % chloroformom, zmesou metanolu a chloroformu v pomere 1 : 99, zmesou metanolu a chloroformu v pomere 2 : 98, zmesou metanolu a chloroformu v pomere 3 : 97 a zmesou metanolu a chloroformu v pomere 5 : : 95. Získa sa 1,35 g žiadaného produktu.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 7,2 a 11,5 (Col A; voda - acetonitril 50 : 50; prietok 2 ml/min).

Príklad 26

3(RS)-N^2-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-N^6-[benzyloxykarbonyl]-L-lyzyl-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1--trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

a. N^2-[(2-metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-N^6-benzyloxykarbonyllyzín

K roztoku 6,06 g (0,0216 mol) N-benzyloxykarbonyl-L-lyzínu v 160 ml dichlórmetánu, predchladeného na 0 °C, sa pridá 43 ml 1N vodného hydroxidu sodného a k zmesi sa potom pri intenzívnom miešaní pridá 2,66 ml (0,0216 mol) 3-metoxykarbonylpropionyl-chloridu. Reakčná zmes sa 15 minút energicky mieša pri teplote 0 °C, potom sa k nej postupne pridá 100 ml vody, 25 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a 500 ml etylacetátu. Vrstvy sa oddelia, organická vrstva sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí. Získa sa 6,78 g žiadaného produktu, ktorý sa používa bez ďalšieho čistenia.

b. 2(RS),3(SR)-N^2-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]--N^6-benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-L-valyl-N-[3-(4-metyl--1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

K zmesi 4,63 g (12,6 mmol) produktu pripraveného postupom podľa príkladu 3d, 5,00 g (12,6 mmol) produktu z príkladu 26a a 3,76 g (27,8 mmol) hydroxybenzotriazolu v 65 ml tetrahydrofuránu, ochladenej na 0 °C, sa pridá 2,85 g (13,9 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C, potom sa zohreje na izbovú teplotu a cez noc sa mieša. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu, zvyšok sa zriedi etylacetátom a roztok sa postupne pre-

myje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší zmesou pevného uhličitanu draselného a síranu sodného (10 : 90), prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi metanolu a chloroformu (1 : 99) ako elučného činidla. Získa sa 6,22 g žiadaného produktu vo forme bielej penovitej látky.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,40 (silikagél; metanol - chloroform 5 : 95).

c. 3(RS)-N^2-[2-(metoxykarbonyl)etylkarbonyl]-N^6-[benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 8,8 ml (200 mmol) oxalylchloridu v 150 ml suchého dichlórmetánu, ochladeného na -43 °C, sa pri miešaní pod dusíkom prikvapká roztok 15,9 g (100 mmol) dimetylsulfoxidu v 50 ml suchého dichlórmetánu. Rovnakým spôsobom sa potom pridá roztok 6,22 g (8,37 mmol) produktu z príkladu 26b v 60 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -20 °C, potom sa k nej prikvapká 70 ml (400 mmol) trietylamínu. Výsledná zmes sa nechá pomaly zohriať na izbovú teplotu, mieša sa ešte ďalšiu hodinu, potom sa zriedi dichlórmetánom, premyje sa 5 % roztokom chlórnanu sodného, vysuší sa zmesou pevného uhličitanu draselného a síranu sodného (10 : 90), prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Surový produkt poskytne po prečistení flash chromatografiou na silikagéli, pri použití zmesi metanolu a chloroformu (1 : 99) ako elučného činidla 4,5 g žiadaného produktu vo forme slabo žltej penovitej látky.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,51 (silikagél; metanol - chloroform 1 : 9).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,99 a 12,01 (prietok 1 ml/min; Col A; voda - acetonitril - kyselina trifluóroctová 50 : 50 : 0,1).

Príklad 27

3(RS)-N^2-[(2-karboxyetyl)karbonyl]-N^6-[benzyloxykarbonyl]-L-lyzyl-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

Roztok 2,0 g (2,7 mmol) produktu z príkladu 26c v 60 ml metanolu a 5,4 ml 1N hydroxidu sodného (5,4 mmol) sa 12 hodín mieša pri izbovej teplote a potom sa jeho pH pridaním 6,0 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej (6,0 mmol) upraví na hodnotu 7. Metanol sa odparí vo vákuu, zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, roztok sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli (pH 5,5) pri použití chloroformu ako elučného činidla. Získa sa 1,7 g žiadaného produktu vo forme bielej penovitej látky.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,06 a 5,56 (prietok 1 ml/min; Col A; voda - acetonitril - kyselina trifluóroctová 50 : 50 : 0,1)
Analýza: pre $C_{34}H_{48}N_5O_9F_3.1,75H_2O$
vypočítané: 53,78 % C, 6,83 % H, 9,22 % N;
zistené: 53,46 % C, 6,39 % H, 9,03 % N.

Príklad 28

3S(alebo R)-N^2,N^6-bis[benzyloxykarbonyl]-L-lyzyl-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

a. 2(RS),3(SR)-N^2,N^6-bis[benzyloxykarbonyl]-L-lyzyl-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-hydroxypentyl)]-L-prolínamid

K roztoku 1,69 g (4,08 mmol) N^2,N^6-dibenzyloxykarbonyl)-L-lyzínu, 1,50 g (4,08 mmol) produktu pripraveného postupom podľa príkladu 3d a 1,10 g (8,16 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu v 75 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pod dusíkom pri miešaní pridá 0,93 g (4,49 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C, potom sa nechá zohriať na izbovú teplotu a mieša sa cez noc. Výsledná zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu. Odparok sa rozpustí v chloroforme, roztok sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného a vysuší sa síranom sodným. Síran sodný sa odfiltruje a filtrát sa zahustí vo vákuu. Získa sa 3,94 g surového produktu, ktorý po prečistení flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi chloroformu a metanolu (95 : 5) ako elučného činidla poskytne 2,48 g žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,36 - 0,56 (chloroform - metanol 95 : 5; silikagél).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 18,33, 14,99 (Col A; prietok 1,5 ml/min; acetonitril - voda 50 : 50).
Analýza: pre $C_{33}H_{41}F_3N_4O_7$
vypočítané: 59,01 % C, 6,24 % H, 8,45 % N;
zistené: 58,89 % C, 6,33 % H, 7,89 % N.

b. 3S(alebo R)-N_2,N_6-bis[benzyloxykarbonyl]-L-lyzyl-L-valyl-N-[3-(4-metyl-1,1,1-trifluór-2-oxopentyl)]-L-prolínamid

K roztoku oxalylchloridu v 40 ml suchého dichlórmetánu sa pod dusíkom pri teplote -60 °C pri miešaní pridá roztok 2,8 g (36,13 mmol) dimetylsulfoxidu v 40 ml suchého dichlórmetánu, potom sa k zmesi pri teplote -50 °C pridá roztok 2,30 g (3,01 mmol) produktu z príkladu 28a v 40 ml suchého dichlórmetánu. Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -60 °C, potom sa k nej pridá 7,290 g (72,26 mmol) trietylamínu a reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu. Zmes sa dvakrát premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, potom roztokom chloridu sodného a vysuší sa síranom sodným. Síran sodný sa odfiltruje a filtrát sa zahustí vo vákuu. Získa sa 2,67 g surového produktu, ktorý po prečistení flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi chloroformu a metanolu (97 : 3) ako elučného činidla poskytne 64 mg žiadaného produktu.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,6 (chloroform - metanol 95 : 5).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,29 (acetonitril - voda (60 : 40); prietok 1,5 ml/min).
Analýza: pre $C_{38}H_{50}F_3N_5O_8.H_2O$
vypočítané: 58,53 % C, 6,72 % H, 8,98 % N;
zistené: 58,95 % C, 6,59 % H, 8,74 % N.

Príklad 29

3(RS)-1-(12-metoxy-12-oxododecyloxy)karbonyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $CH_3OCO(CH_2)_{11}$, A = OCO, n = 1]

a. Metyl-12-hydroxydodekanoát

Zmes 4,0 g (18,5 mmol) kyseliny 1-hydroxydodekánovej, 450 ml metanolu, 2,5 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a 3 ml molekulárneho sita (3 x 10^{-10} m)

sa 16 hodín mieša pri vare pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa neutralizuje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, zahustí sa vo vákuu a odparok sa roztrepe medzi dietyléter a vodu. Étericky roztok sa premyje vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Získa sa 3,94 g žiadaného produktu vo forme pevnej bielej látky.
NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty δ):
83,65 (3H, S), 1,7 - 1,0 (22H, m).

b. 11-metoxykarbonylundecyl-4-nitrofenyl-karbonát

Pri použití metódy opísanej v príklade 7a sa produkt z príkladu 29a prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve. Po vyčistení flash chromatografiou pri použití zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 9) ako elučného činidla sa získa zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 59 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,20 (etylacetát - hexán 1 : 9).

c. 2(RS),3(SR)-1-(12-metoxy-12-oxododecyloxy)karbonyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $= CH_3OCO(CH_2)_{11}$, A = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 29b sa pri použití metódy podľa príkladu 7b nechá reagovať s materiálom pripraveným postupom podľa príkladu 2b. Po prečistení flash chromatografiou pri použití zmesi acetónu a hexánu (3 : 7) ako elučného činidla sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 45 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,43 (Col A; acetonitril - voda 35 : 65, FR = 2,0).

d. 3(RS)-1-(12-metoxy-12-oxododecyloxy)karbonyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $CH_3OCO(CH_2)_{11}$, A = OCO, n = 1]

K 1,1 mmol produktu z príkladu 29c sa pridá 65 ml dimetylsulfoxidu a 50 mmol acetanhydridu. Výsledný roztok sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote a potom sa zriedi dietyléterom. Organický roztok sa premyje trikrát nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa prečistí flash chromatografiou pri použití zmesi rovnakých dielov dietyléteru a hexánu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v názve. Výťažok je 100 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 12,73 (Col A; acetonitril - voda 60 : 40; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{22}H_{28}F_3N_3O_5.0,4H_2O$
vypočítané: 55,91 % C, 8,00 % H, 5,21 % N;
zistené: 56,05 % C, 8,00 % H, 5,19 % N.

Príklad 30
3(RS)-1-(12-hydroxy-12-oxododecyloxy)karbonyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R_1 = $CH-(CH_3)CH_3$, R^3 = $HOCO(CH_2)_{11}$, A = = OCO, n = 1]

Analogickým postupom ako v príklade 14 sa produkt z príkladu 29d prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve. Po prečistení flash chromatografiou pri použití zmesi rovnakých dielov etylacetátu a hexánu ako elučného činidla sa získa žiadaný produkt vo výťažku 10 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R _= 4,55 (Col A, acetonitril - voda 60 : 40, FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{24}H_{39}F_3N_2O_6.0,1H_2O$
vypočítané: 56,48 % C, 7,74 % H, 5,49 % N;
zistené: 56,48 % C, 7,96 % H, 5,23 % N.

Príklad 31
3(RS)-1-(1-oxo-5-(benzyloxykarbonylamino)pentyl]--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2OCO-NH(CH_2)_4$, A = CO, n = 1]
a. Kyselina 5-(benzyloxykarbonylamino)valerová

K roztoku 5,00 g (42,68 mmol) kyseliny 5-aminovalerovej v 32,0 ml (32,0 mmol) 2N hydroxidu sodného, ochladeného na 0 °C, sa pri miešaní súčasne pridá 7,65 g (6,40 ml; 44,81 mmol) benzylchlórmravčanu a 32,0 ml (32,0 mmol) 2N hydroxidu sodného. Reakčný roztok sa 0,5 hodiny mieša pri teplote 0 °C a potom sa premyje dietyléterom. Éterová vrstva sa 6N kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2,0, čím sa produkt z roztoku vyzráža.Zlúčenina uvedená v názve sa odfiltruje a po premytí vodou sa vysuší vo vákuovej sušiarni. Získa sa 8,55 g (80,0 % čistého produktu vo forme pevnej bielej látky s teplotou topenia 104 až 105 °C.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,48 (metanol - chloroform - kyselina octov 3 : : 97 : 0,1)

b. 2(RS),3(SR)-1-(1-oxo-5-(benzyloxykarbonylamino)-pentyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2OCONH(CH_2)_4$, A = CO, n = 1]

K roztoku 0,47 g (1,86 mmol) produktu z príkladu 31a, 0,50 g (3,72 mmol) hydroxybenzotriazolu a 0,40 g (1,95 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu v 50 ml chloroformu, ochladeného na 0 °C, sa pri miešaní pridá 0,50 g (1,86 mmol) produktu pripraveného pri použití metódy opísanej v príklade 2b. Reakčná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote, potom sa prefiltruje a zahustí sa na sirupovitý odparok, ktorý sa čiastočne rozpúšťa v etylacetáte. Z etylacetátového roztoku sa odfiltrujú nerozpustné podiely a roztok sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, 5 % roztokom kyseliny citrónovej a roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom sodným sa organický roztok zahustí a surový produkt sa vyčistí flash chromatografiou pri použití zmesi metanolu a chloroformu (4 : 96) ako elučného činidla. Získa sa 0,78 g (84 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bielej penovitej látky.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,4 (metanol - chloroform 4 : 94).

c. 3(RS)-1-(1-oxo-5-(benzyloxykarbonylamino)pentyl]--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R_3 = $\varnothing CH_2OCO-NH(CH_2)_4$, A = CO, n = 1]

K 1 mmol produktu z príkladu 31b sa pridá 85 mmol dimetylsulfoxidu a 64 mmol acetanhydridu. Výsledný roztok sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote, potom sa vyleje do 50 ml vody a zmes sa 1 až 4 hodiny mieša. Surový produkt sa extrahuje etylacetátom, etylacetátový roztok sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa prečistí flash chromatogra-

fiou pri použití zmesi chloroformu a metanolu (97 : 3) ako elučného činidla. Získa sa žiadaný produkt vo výťažku 58 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,56 a 7,79 (Col A; voda - acetonitril 60 - 40; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{24}H_{32}F_3N_3O_5.1,5H_2O$
vypočítané: 54,74 % C, 6,69 % H, 7,98 % N;
zistené: 54,87 % C, 6,20 % H, 8,02 % N.

Príklad 32
3(RS)-1-(1-oxo-4-(fenoxybutyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4--metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = CH-$(CH_3)CH_3$, R^3 = ø$O(CH_2)_3$, A = CO, n = 1]
a. 2(RS),3(SR)-1-(1-oxo-4-(fenoxybutyl)-N-[3-(1,1,1--trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = ø$O(CH_2)_3$, A = CO, n = 1]

K 0,25M roztoku kyseliny 4-fenoxybutánovej v tetrahydrofuráne sa v jedinej dávke pridá ekvimolárne množstvo karbodiimidazolu. Zmes sa 1 hodinu mieša pri izbovej teplote, potom sa k nej pridá ekvimolárne množstvo produktu pripraveného postupom podľa príkladu 2b (v jedinej dávke). Reakčná zmes sa cez noc mieša, potom sa k nej pridá nadbytok nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Etylacetátové extrakty sa premyjú 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a po filtrácii sa zahustia vo vákuu. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 88 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,53 a 0,61 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).

b. 3(RS)-1-(1-oxo-4-(fenoxybutyl)-N-[3-(1,1,1-trifluór--4-metyl-2-hydroxy-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3= ø$O(CH_2)_3$, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 32a sa postupom podľa príkladu 31c prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve. Po kryštalizácii z vody sa získa žiadaný produkt vo výťažku 39 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,68 a 0,64 (dichlórmetán - metanol 9 : 1).
Analýza: pre $C_{21}H_{27}F_3N_2O_4.1,25H_2O$
vypočítané: 55,93 % C, 6,59 % H, 6,21 % N;
zistené: 55,88 % C, 6,67 % H, 6,15 % N.

Príklad 33
3(RS)-1-[2-(4-morfolinyl)etoxykarbonyl]-N-[3-(1,1,1--trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 4-morfolinyl-$(CH_2)_2$, A = OCO, n = 1]
a. 2-(4-morfolinyl)etyl-4-nitrofenylkarbonát-hydrochlorid

Analogickým postupom ako v príklade 7a (ale bez použitia pyridínu a bez premývania kyselinou) sa 2-(4--morfolinyl)etanol nechá reagovať s 4-nitrofenyl-chlórmravčanom. Surový produkt sa odfiltruje a po premytí dietyléterom sa vysuší vo vákuu. Produkt získaný vo výťažku 91 % sa bez ďalšej charakterizácie používa pri nasledujúcej reakcii.

b. 2(RS),3(SR)-1-[2-(4-morfolinyl)etoxykarbonyl]-N-[3--(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 4-morfolinyl--$(CH_2)_2$, A = OCO, n = 1]

Pri použití postupu podľa príkladu 7b sa produkt z príkladu 33a nechá reagovať s produktom pripraveným metódou podľa príkladu 2b. Po prečistení flash chromatografiou pri použití zmesi metanolu a chloroformu (1 : 99) sa vo výťažku 68 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,34 (metanol - chloroform 5 : 95; FR = 2,0).

c. 3(RS)-1-[2-(4-morfolinyl)etoxykarbonyl]-N-[3-(1,1,--1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 4-morfolinyl-$(CH_2)_2$, A = = OCO, n = 1]

K 1,1 mmol produktu z príkladu 33b sa pridá 65 mmol dimetylsulfoxidu a 50 ml acetanhydridu. Výsledný roztok sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote a potom sa zriedi dichlórmetnom. Organický roztok sa premyje trikrát nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa prečistí flash chromatografiou pri použití zmesi metanolu a chloroformu (2 : 98) ako elučného činidla.
Vo výťažku 37 % sa získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 8,44 a 9,88 (Col A; acetonitril - voda 60 : 40; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{18}H_{28}F_3N_3O_5.1,0H_2O$
vypočítané: 48,97 % C, 6,85 % H, 9,51 % N;
zistené: 48,97 % C, 6,61 % H, 9,73 % N.

Príklad 34
3(RS)-1-[1-oxo-6-[2-(2-pyridyl)etoxy]karbonylamino-hexyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L--prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = (2--pyridyl-$(CH_2)_2OCONH$-$(CH_2)_5$, A = CO, n = 1]
a. 4-nitrofenyl-2-(2-pyridyl)etylkarbonát

K roztoku 2,26 g (11 mmol) p-nitrofenyl-chlórmravčanu sa pri teplote 0 °C pod dusíkom pri miešaní pridá roztok 1,38 g (11 mmol) 2-pyridínetanolu v 20 ml dietyléteru. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C, potom sa vylúčená zrazenina pod dusíkom odfiltruje a prekryštaluje sa z absolútneho etanolu. Získa sa 1,53 g (58 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme špinavo bielych kryštálov s teplotou topenia 125 až 127 °C.

b. 2(RS),3(SR)-1-[1-oxo-6-[2-(2-pyridyl)etoxy]karbonylaminohexyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)$-CH_3, R^3 = (2-pyridyl-$(CH_2)_2OCONH(CH_2)_5$, A = CO, n = 1]

Roztok 0,75 g (1,8 mmol) amínového derivátu vyrobeného v príklade 50b, 0,675 g (1,8 mmol) produktu z príkladu 34a a 0,52 ml (3,6 mmol) trietylamínu v 25 ml acetonitrilu a 25 ml vody sa 2 dni mieša pri izbovej teplote, potom sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu. Surový produkt sa prečistí flash chromatografiou pri použití zmesi metanolu a chloroformu (2,5 : 97,5) ako elučného činidla. Získa sa 1,13 mmol (60 %) žiadanej zlúčeniny vo forme pevnej svetlo žltej látky.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,5 (metanol - chloroform 5 : 95).

c. 3(RS)-1-[1-oxo-6-[2-(2-pyridyl)etoxy]karbonylaminohexyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L--prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = (2-pyridyl-$(CH_2)_2OCONH(CH_2)_5$, A = CO, n = 1]

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z produktu

pripraveného v príklade 34b postupom podľa príkladu 31c. Po prečistení flash chromatografiou sa pri použití zmesi metanolu a dichlórmetánu (3 : 97) ako elučného činidla získa produkt uvedený v názve vo výťažku 10 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 1,84 (Col A; voda - acetonitril 60 : 40, FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{25}H_{35}F_3N_4O_5.0,5H_2O$
vypočítané: 55,85 % C, 6,75 % H, 10,40 % N;
získané 56,08 % C, 6,82 % H, 10,43 % N.

Príklad 35
3(RS)-1-[2-benzyloxy-1-(benzyloxymetyl)etoxykarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $(\varnothing CH_2O-CH_2)_2CH$, A = OCO, n = 1]
a. 4-nitrofenyl-2-benzyloxy-1-(benzyloxymetyl)etylkarbonát

K roztoku 1,48 g (7,34 mmol) p-nitrofenyl-chlórmravčanu v 30 ml dietyléteru sa pri miešaní pri teplote 0 až 5 °C prikvapká 0,74 mmol) trietylamínu. K zmesi sa potom pri teplote medzi 0 °C a 5 °C pridá roztok 2,0 g (7,34 mmol) 1,3-dibenzylglycerolu v 20 ml dietyléteru, reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote 0 až 5 °C, potom sa nechá zohriať na izbovú teplotu a mieša sa cez noc. Výsledná zmes sa prefiltruje a filtrát sa zahustí vo vákuu. Získa sa 3,6 g žltého olejovitého zvyšku, ktorý po prečistení flash chromatografiou pri použití zmesi hexánu a dietyléteru (8 : 2) ako elučného činidla poskytne 2,19 g (68 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme číreho oleja.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,33 (hexán - éter 7 : 3).

b. 2(RS),3(SR)-1-[2-benzyloxy-1-(benzyloxymetyl)etoxykarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $(\varnothing CH_2OCH_2)_2CH$, A = OCO, n = 1]

Analogickým postupom ako v príklade 7b sa produkt z príkladu 35a nechá reagovať s produktom pripraveným pri použití metódy opísanej v príklade 2b. Po prečistení flash chromatografiou pri použití zmesi chloroformu a etylacetátu ako elučného činidla (95 : 5) sa získa vo výťažku 62 % zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,81 a 6,29 (Col A; voda - acetonitril 40 : 60; FR = = 2,0).

c. 3(RS)-1-[2-benzyloxy-1-(benzyloxymetyl)etoxykarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $(\varnothing CH_2O-CH_2)_2CH$, A = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 35b sa oxiduje pri použití metódy opísanej v príklade 31c. Po prečistení flash chromatografiou pri použití zmesi chloroformu a etylacetátu (98 : : 2) ako elučného činidla sa vo výťažku 13 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,62 (Col A; voda - acetonitril 40 : 60; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{29}H_{35}F_3N_2O_6.0,25H_2O$
vypočítané: 61,20 % C, 6,28 % H, 4,92 % N;
zistené: 61,28 % C, 6,34 % H, 5,15 % N.

Príklad 36
3(RS)-1-[1-oxo-4-(1-oxo-2-fenoxyetylamino)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing OCH_2CONH_2(CH_2)_3$, A = CO, n = 1]

a. Etyl-4-(1-oxo-2-fenoxyetylamino)butanoát

K miešanej zmesi 3,4 g etyl-4-aminobutanoát-hydrochloridu a 2,76 ml fenoxyacetylchloridu v 50 ml dietyléteru a 50 ml vody sa v jedinej dávkej pridá 4,2 g hydrogénuhličitanu sodného. Po 2 hodinách sa vrstvy oddelia, organická fáza sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a po filtrácii sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu. Získa sa 3,1 g (53 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme oleja.

b. Kyselina 4-(1-oxo-2-fenoxyetylamino)butánová

Zmes 3,1 g produktu z príkladu 36a a 15 ml 1N hydroxidu sodného sa 6 hodín mieša pri izbovej teplote. Výsledný roztok sa okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou, vylúčená zrazenina sa odfiltruje a po premytí vodou sa vysuší vo vysokom vákuu. Získa sa 2,5 g (95 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme pevnej bielej látky s teplotou topenia 91 až 94 °C.

c. 2(RS),3(SR)-1-[1-oxo-4-(1-oxo-2-fenoxyetylamino)-butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R_3 = = $\varnothing OCH_2CONH(CH_2)_3$, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 36a sa nechá analogickým postupom ako v príklade 32a reagovať s produktom pripraveným pri použití metódy opísanej v príklade 2b. Po prečistení extrakciou kyselinou a zásadou sa vo výťažku 92 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,43 a 0,48 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).

d. 3(RS)-1-[1-oxo-4-(1-oxo-2-fenoxyetylamino)butyl]--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing OCH_2CONH(CH_2)_3$, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 36c sa oxiduje pri použití metódy opísanej v príklade 61c. Po prečistení flash chromatografiou pri použití zmesi metanolu a dichlórmetánu (3 : 97) ako elučného činidla sa vo výťažku 75 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,62 a 6,02 (Col A; acetonitril - voda 65 : 35; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{23}H_{30}F_3N_3O_5$
vypočítané: 56,26 % C, 6,28 % H, 8,56 % N;
zistené: 56,28 % C, 6,40 % H, 8,30 % N.

Príklad 37
3(RS)-1-(4-metoxy-1,4-dioxobutyl)-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $CH_3OCO(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]
a. 2(RS),3(SR)-1-(4-metoxy-1,4-dioxobutyl)-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $CH_3OCO(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]

K miešanej zmesi 1,34 g produktu pripraveného postupom opísaným v príklade 2b, 50 ml dichlórmetánu a 6 ml 1N hydroxidu sodného sa pri chladení vodou s ľadom prikvapká 0,75 g 3-metoxykarbonylpropionylchloridu. Po 1 hodine sa vrstvy oddelia, organická fáza sa vysuší síranom sodným a po filtrácii sa odparí. Získa sa 1,1 g (58 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,57 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).

b. 3(RS)-1-(4-metoxy-1,4-dioxobutyl)-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 =$CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $CH_3OCO(CH_2)_2$, A = CO, n = = 1]

Produkt z príkladu 37a sa oxiduje postupom opísaným v príklade 61c. Po prečistení flash chromatografiou pri použití zmesi metanolu a dichlórmetánu (2 : 98) ako elučného činidla sa získa zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 71 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,58 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).
Analýza: pre $C_{16}H_{23}F_3N_2O_5.0,75H_2O$
vypočítané: 48,79 % C, 6,27 % H, 7,11 % N;
zistené: 49,04 % C, 6,12 % H, 6,83 % N.

Príklad 38

3(RS)-1-[3-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)amino-1-oxopropyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $(CH_3)_3C$-$OCONH(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-1-[3-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)amino--1-oxopropyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $(CH_3)_3COCONH(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]

Pri použití metódy opísanej v príklade 32a sa kyselina 3-(BOC-amino)propánová nechá reagovať s produktom pripraveným postupom podľa príkladu 2b. Vo výťažku 80 % sa získa zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,35 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).

b. 3(RS)-1-[3-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)amino-1-oxopropyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L--prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R_3 = = $(CH_3)_3COCONH(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 38a sa oxiduje pri použití metódy opísanej v príklade 61c. Po prečistení flash chromatografiou pri použití zmesi metanolu a dichlórmetánu (2 : 98) ako elučného činidla sa získa zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 61 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,46 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).
Analýza: pre $C_{19}H_{30}F_3N_3O_5.0,75H_2O$
vypočítané: 50,83 % C, 6,62 % H, 9,39 % N;
zistené: 51,18 % C, 7,00 % H, 9,28 % N.

Príklad 39

3(RS)-1-(3-benzoylamino-1-oxopropyl)-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CONH(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-1-[3-benzoylamino-1-oxopropyl]-N-[3--(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CONH(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]

Pri použití postupu podľa príkladu 32a sa kyselina 3-(benzoylamino)propánová nechá reagovať s produktom pripraveným metódou opísanou v príklade 2b. Vo výťažku 83 % sa získa zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,39 a 0,42 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).

b. 3(RS)-1-(3-benzoylamino-1-oxopropyl)-N-[3-(1,1,1--trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CONH(CH_2)_2$, A = CO, n = = 1]

Produkt z príkladu 39a sa oxiduje postupom podľa príkladu 61c. Po prečistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 2 : 98) sa vo výťažku 48 % získa zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,54 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).
Analýza: pre $C_{21}H_{26}F_3N_3O_4$
vypočítané: 57,14 % C, 5,94 % H, 9,52 % N;
zistené: 57,12 % C, 6,59 % H, 9,45 % N.

Príklad 40

3(RS)-1-[3-(1-oxo-2,2-difenyletyl)amino]-1-oxobutyl)--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing_2CHCO$-$NH(CH_2)_3$, A = CO, n = 1]

a. Etyl-3-(1-oxo-2,2-difenyletyl)aminobutanoát

K miešanému roztoku 2,51 g etyl-4-aminobutyrát--hydrochloridu a 3,46 g difenylacetylchloridu v 50 ml dichlórmetánu sa pridá najprv 50 ml vody a potom v jedinej dávke 3,4 g hydrogénuhličitanu sodného. Po 2 hodinách sa vrstvy oddelia, organická fáza sa vysuší síranom sodným a po filtrácii sa odparia. Získa sa 3,5 g (72 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme pevnej bielej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,71 (metanol - dichlórmetán 5 : 95).

b. Kyselina 3-(1-oxo-2,2-difenyletyl)aminobutánová

3,5 g produktu z príkladu 40a sa v 30 ml 1N hydroxidu sodného a 10 ml etanolu 10 hodín mieša. Výsledný roztok sa extrahuje dietyléterom, vodná fáza sa okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou, vyzrážaný pevný materiál sa zhromaždí a po premytí vodou sa vysuší vo vysokom vákuu. Získa sa 2,9 g (93 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku.

c. 2(RS),3(SR)-1-[3-(1-oxo-2,2-difenyletyl)amino]-1--oxobutyl)-N-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)$-CH_3, R^3 = $\varnothing_2CHCONH(CH_2)_3$, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 40b sa analogickým postupom ako v príklade 32a nechá reagovať s produktom pripraveným pri použití metódy opísanej v príklade 2b. Získa sa zlúčenina uvedená v názve. Výťažok je 81 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,13 (metanol - dichlórmetán 5 : 95).

d. 3(RS)-1-[3-(1-oxo-2,2-difenyletyl)amino-1-oxobutyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing_2CH$-$CONH(CH_2)_3$, A = CO, n= 1]

Produkt z príkladu 40c sa oxiduje pri použití metódy podľa príkladu 61c. Po prečistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 2 : 98) sa vo výťažku 27 % získa zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,24 (metanol - dichlórmetán 5 : 95).
Analýza: pre $C_{29}H_{34}F_3N_3O_4.1,0H_2O$
vypočítané: 61,31 % C, 6,48 % H, 7,39 % N;
zistené: 61,58 % C, 6,77 % H, 7,43 % N.

Príklad 41

3(RS)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etoxykarbonyl]-N-[3-(1,1,-1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $CH_3O(CH_2)_2O(CH_2)_2$, A = = OCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etoxykarbonyl]--N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = CH_3O-

$(CH_2)_2O(CH_2)_2$, A = OCO, n = 1]

Použitím metódy opísanej v príklade 7b sa produkt z príkladu 19a nechá reagovať s produktom pripraveným postupom podľa príkladu 2b. Pri použití veľmi rýchlej chromatografie na suchom stĺpci s gradientovou elúciou zmesami acetónu a hexánu od pomeru 10 : 90 do pomeru 50 : 50 sa vo výťažku 75 % získa zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,30 a 0,35 (acetón - hexán 40 : 60).

b. 3(RS)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etoxykarbonyl]-N-[3-(1,-1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R_1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $CH_3O(CH_2)_2O(CH_2)_2$, A = = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 41a sa oxiduje metódou opísanou v príklade 61c. Po prečistení flash chromatografiou (acetón - chloroform 1 : 3) sa vo výťažku 42 % získa zlúčenina uvedená v názve.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:

t_R = 5,69 (Col A; voda - acetonitril 75 : 25; FR = 2,0).

Analýza: pre $C_{17}H_{27}F_3N_2O_6$

vypočítané: 49,39 % C, 6,83 % H, 6,78 % N;

zistené: 49,27 % C, 6,80 % H, 6,48 % N.

Príklad 42

3(RS)-1-[1,4-dioxo-4-(benzylamino)butyl]-N-[3-(1,1,1--trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2NHCO(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]

a. Kyselina 4-oxo-4-(benzylamino)butánová

Zmes 10,7 g benzylamínu a 10 g anhydridu kyseliny jantárovej sa v 1 litri tetrahydrofuránu 2 dni mieša. Vylúčený pevný materiál sa odfiltruje a rozpustí sa v 110 ml 1N hydroxidu sodného. Vodná fáza sa premyje dietyléterom a pri chladení vodou s ľadom sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Pevný produkt sa zhromaždí, premyje sa vodou a vysuší sa vo vysokom vákuu. Získa sa 10,9 g (53 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku s teplotou topenia 137,5 až 138 °C.

b. 2(RS),3(SR)-1-[1,4-dioxo-4-(benzylamino)butyl]-N--[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2NHCO(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 42a sa pri použití metódy opísanej v príklade 32a nechá reagovať s produktom pripraveným postupom podľa príkladu 2b. Vo výťažku 74 % sa získa zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,48 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).

c. 3(RS)-1-[1,4-dioxo-4-(benzylamino)butyl]-N-[3-(1,1,-1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R_1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2NHCO(CH_2)_2$, A = = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 42b sa oxiduje postupom podľa príkladu 61c. Po prečistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 2 : 98) sa vo výťažku 40 % získa zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,56 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).

Analýza: pre $C_{22}H_{28}F_3N_3O_4$

vypočítané: 58,10 % C, 6,20 % H, 9,23 % N;

zistené: 57,90 % C, 6,36 % H, 9,27 % N.

Príklad 43

3(RS)-1-[1-oxo-3-(benzyloxykarbonylamino)propyl]--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2O$-$CONH(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-1-[1-oxo-3-(benzyloxykarbonylamino)-propyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2OCONH(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]

Pri použití postupu podľa príkladu 32a sa benzyloxykarbonyl-β-alanín nechá reagovať s produktom pripraveným podľa príkladu 2b. Vo výťažku 82 % sa získa zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,59 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).

b. 3(RS)-1-[1-oxo-3-(benzyloxykarbonylamino)propyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2O$-$CONH(CH_2)_2$, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 43a sa oxiduje pri použití postupu podľa príkladu 61c. Po prečistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 2 : 98) sa vo výťažku 35 % získa zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,23 (metanol - dichlórmetán 5 : 95).

Analýza: pre $C_{22}H_{28}F_3N_3O_5.0,4H_2O$

vypočítané: 55,20 % C, 6,06 % H, 8,77 % N;

zistené: 55,28 % C, 6,25 % H, 8,55 % N.

Príklad 44

3(RS)-1-[1-oxo-4-(benzyloxykarbonylamino)propyl]--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2OCO$-$NH(CH_2)_3$, A = CO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-1-[1-oxo-4-(benzyloxykarbonylamino)-butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]--L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R_3 = = $\varnothing CH_2OCONH(CH_2)_3$, A = CO, n = 1]

Analogickým postupom ako v príklade 32a sa kyselina benzyloxykarbonyl-4-aminobutánová nechá reagovať s produktom pripraveným postupom podľa príkladu 2b, pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, vo výťažku 72 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,47 (dietyléter - etylacetát 1 : 1).

b. 3(RS)-1-[1-oxo-4-(benzyloxykarbonylamino)butyl]--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing CH_2OCO$-$NH(CH_2)3$, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 44a sa oxiduje pri použití metódy opísanej v príklade 61c. Po prečistení preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (metanol - chloroform 2,5 : 97,5) sa vo výťažku 32 % získa zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,65 a 0,68 (metanol - chloroform 1 : 9).

Príklad 45

3R(alebo S)-1-[1-oxo-4-fenoxy-2-(2-(fenoxyetyl)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $[\varnothing O$-$(CH_2)_2]_2CH$, A = CO, n = 1]

a. Dietyl-2,2-bis(2-fenoxyetyl)malonát

K miešanému roztoku 2,3 g sodíka v 50 ml abso-

lútneho etanolu sa pridá najprv 15,2 ml dietyl-malonátu a potom 15,7 g 2-fenoxyetylchloridu. Reakčná zmes sa 12 hodín zohrieva do varu pod spätným chladičom, potom sa etanol odparí vo vákuu a zvyšok sa zriedi 40 ml vody. Vodná fáza sa extrahuje dietyléterom, spojené éterické vrstvy sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a po filtrácii sa odparia. Destiláciou odparku v "golierovej banke" sa získa 12,2 g (27 %) diesteru uvedeného v názve, vo forme čírej kvapaliny s teplotou varu 155 až 175 °C/106 Pa.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,34 (dichlórmetán).

b. Kyselina 4-fenoxy-2-(2-fenoxyetyl)butánová

Zmes 10,0 g produktu z príkladu 45a a 17,7 g hydroxidu draselného sa v 22 ml vody 4 hodiny zohrieva do varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa ochladí, okyslí sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, vyzrážaná pevná látka sa zhromaždí a po premytí vodou sa vysuší na vzduchu. Získa sa 8,44 g pevnej látky, ktorá sa 2 hodiny zohrieva na 170 °C a potom sa ochladí. Po prekryštalovaní z cyklohexánu sa získa 4,1 g (93 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme jemných bielych ihličiek s teplotou topenia pri 85 až 86 °C.
Analýza: pre $C_{18}H_{20}O_4$
vypočítané: 71,98 % C, 6,71 % H;
zistené: 71,92 % C, 6,71 % H;

c. 4-fenoxy-2-(2-fenoxyetyl)butanoylchlorid

Zmes 1,5 g produktu z príkladu 45b a 0,73 ml tionylchloridu sa 1 hodinu zohrieva v parnom kúpeli, potom sa reakčná zmes odparí. V kvantitatívnom výťažku sa získa chlorid kyseliny uvedený v názve, ktorý sa priamo používa v ďalšej reakcii.

d. 2(RS),3(SR)-1-[1-oxo-4-fenoxy-2-(2-(fenoxyetyl)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L--prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $[\varnothing O(CH_2)_2]_2CH$, A = CO, n = 1]

Analogickým postupom ako v príklade 37a sa produkt z príkladu 45c nechá reagovať s produktom pripraveným pri použití metódy podľa príkladu 2b. Vo výťažku 95 % sa získa zlúčenina uvedená v názve.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,47 a 0,54 (dietyléter).

e. 3R(alebo S)-1-[1-oxo-4-fenoxy-2-(2-(fenoxyetyl)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R_3 = $[\varnothing O(CH_2)_2]_2$-CH, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 45d sa oxiduje pri použití metódy podľa príkladu 61c. Získa sa surový produkt vo forme zmesi diastereomérov, ktorá sa rozdelí flash chromatografiou pri použití gradientovej elúcie zmesami dietyléteru a hexánu v pomere od 60 : 40 do 75 : 25. Predtým vymytým diastereomérom je zlúčenina uvedená v názve, rezultujúca vo výťažku 27,7 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,94 (Col A; acetonitril - voda 65 : 35; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{29}H_{35}F_3N_2O_5$
vypočítané: 63,49 % C, 6,43 % H, 5,11 % N;
zistené: 63,39 % C, 6,47 % H, 5,07 % N.

Príklad 46

3S(alebo R)-1-[1-oxo-4-fenoxy-2-(2-(fenoxyetyl)butyl]--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $[\varnothing O(CH_2)_2]_2$-CH, A = CO, n = 1]

Pri delení diastereomérov v surovom produkte, opísanom v príklade 45e, sa ako neskôr vymytý diastereomér získa vo výťažku 28,3 % zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,04 (Col A; acetonitril - voda 65 : 35; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{29}H_{35}F_3N_2O_5$
vypočítané: 63,49 % C, 6,43 % H, 5,11 % N;
zistené: 63,50 % C, 6,45 % H, 5,26 % N.

Príklad 47

3(RS)-1-[6-[4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonylamino]-1-oxo]-hexyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 4-(CH_3CH_2OCO) $\varnothing NHCONH(CH_2)_5$, A = CO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-1-[6-[(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonylamino]-1-oxo]hexyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 4-$(CH_3CH_2OCO)\varnothing NHCONH(CH_2)_5$, A = CO, n = 1]

K miešanému roztoku 0,6 g (1,5 mmol) produktu z príkladu 50b a 0,15 g (1,5 mmol) trietylamínu v 20 ml dimetylformamidu sa v dusíkovej atmosfére pri izbovej teplote pridá 0,288 g (1,5 mmol) 4-etoxykarbonylfenylizokyanátu. Výsledná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote a potom sa zahustí vo vákuu. Jantárovo zafarbený zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, etylacetátový roztok sa prefiltruje (po premytí 1N kyselinou chlorovodíkovou a vysušení síranom horečnatým) a zahustí sa vo vákuu. Olejovitý zvyšok s hmotnosťou 1,15 g poskytne po prečistení flash chromatografiou (chloroform - metanol 97 : 3) 0,62 g (70 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme pevnej bielej látky.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,28 a 0,35 (chloroform - metanol 95 : 5).

b. 3(RS)-1-[6-[(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonylamino]-1-o-oxo]hexyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2--oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)$-CH_3, R^3 = 4-(CH_3CH_2OCO)- $\varnothing NHCONH(CH_2)_5$, A = = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 47a sa oxiduje postupom podľa príkladu 61c. Po prečistení flash chromatografiou (chloroform - metanol 97 : 3) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 43 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 12,39 a 15,79 (Col A; voda - acetonitril 65 : 35; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{27}H_{37}F_3N_4O_6.1,0H_2O$
vypočítané: 55,09 % C, 6,68 % H, 9,51 % N;
zistené: 54,75 % C, 6,63 % H, 9,29 % N.

Príklad 48

3(RS)-1-[6-[benzyloxykarbonylamino]-1-oxo]hexyl-N--[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = CH_2OCONH-$(CH_2)_5$, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 50a sa oxiduje postupom podľa príkladu 31c. Po prečistení flash chromatografiou (chloroform - metanol 97 : 3) sa vo výťažku 31 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,06 (Col A; acetonitril - voda 1 : 1; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{25}H_{34}F_3N_3O_5.0,5H_2O$
vypočítané: 57,46 % C, 6,75 % H, 8,04 % N;

zistené: 57,87 % C, 6,24 % H, 7,86 % N.

Príklad 49

3(RS)-1-[6-[(4-hydroxykarbonylfenyl)aminokarbonyl]--1-oxohexyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]--L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 4-(HOCO)ØNHCONH$(CH_2)_5$, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 47b sa analogickým postupom ako v príklade 14 prevedie vo výťažku 38 % na zlúčeninu uvedenú v názve.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,24 a 8,0 (Col; voda - acetonitril 75 : 25; FR = = 2,0).

Analýza: pre $C_{25}H_{33}F_3N_4O_6.2,5H_2O$
vypočítané: 51,1 % C, 6,50 % H, 9,50 % N;
zistené: 51,34 % C, 5,93 % H, 8,95 % N.

Príklad 50

3(RS)-1-(6-fenylsulfonylamino-1-oxohexyl)-N-[3-(1,1,-1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 =$CH(CH_3)CH_3$, R^3 = Ø$S(O_2)$NH$(CH_2)_5$, A = CO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-1-[6-(benzyloxykarbonylamino)-1-oxohexyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = ØCH_2OCONH$(CH_2)_5$, A = CO, n = 1]

K roztoku 6,84 g (25,7 mmol) kyseliny N-benzyloxykarbonylaminokaprónovej, 6,89 g (25,7 mmol) produktu pripraveného postupom podľa príkladu 2b a 6,94 g (51,4 mmol) hydroxybenzotriazolu v 250 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri miešaní pri teplote 0 °C pod dusíkom pridá 6,35 g (30,8 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C, potom sa nechá zohriať na izbovú teplotu, cez noc sa mieša, potom sa prefiltruje. Filtrát sa zahustí vo vákuu na hnedo zafarbený zvyšok, ktorý sa rozpustí v chloroforme. Chloroformový roztok sa premyje 20 % roztokom kyseliny citrónovej, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa prečistí flash chromatografiou pri použití zmesi chloroformu a metanolu (97 : 3) ako elučného činidla. Získa sa 8,0 g (61 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme pevnej voskovitej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,35 (chloroform - metanol 95 : 5).

b. 2(RS),3(SR)-1-(6-amino-1-oxohexyl]-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $H_2N(CH_2)5$, A = CO, n = 1]

Zmes 2,06 g (3,99 mmol) produktu z príkladu 50a, 100 ml etanolu a 0,3 g 10 % paladia na uhlí sa v Parrovom trepacom autokláve 3 hodiny hydrogenuje pri tlaku vodíka 315 kPa. Výsledná zmes sa prefiltruje cez vrstvu kremeliny, filtračný koláč sa premyje etanolom, etanol z premývania sa spojí s vyššie získaným filtrátom a zahustí sa vo vákuu. Získa sa 1,36 g (86 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme svetlo zelenej, olejovito-voskovitej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,54 (chloroform - metanol 85 : 15).

c. 2(RS),3(SR)-1-(6-fenylsulfonylamino-1-oxohexyl]-N--[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = Ø$S(O_2)$NH$(CH_2)_5$, A = CO, n = 1]

K miešanému roztoku 0,26 g (1,5 mmol) produktu z príkladu 50b a 0,3 g (3,0 mmol) trietylamínu v 20 ml suchého dimetylformamidu sa v dusíkovej atmosfére pri izbovej teplote pridá 0,6 g (1,5 mmol) benzénsulfonylchloridu a výsledná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote. Dimetylformamid sa odparí vo vákuu a hnedkastý odparok sa rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší sa síranom horečnatým a prefiltruje sa. Filtrát sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa prečistí flash chromatografiou pri použití zmesi chloroformu a metanolu (97 : 3) ako elučného činidla. Získa sa 0,48 g (60 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,30 a 0,40 (chloroform - metanol 95 : 5).

d. 3(RS)-1-(6-fenylsulfonylamino-1-oxohexyl]-N-[3--(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ia, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = Ø$S(O_2)$NH$(CH_2)_5$, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 50c sa oxiduje postupom podľa príkladu 8b. Po prečistení flash chromatografiou (dietyléter - hexán 3 : 1) a potom stĺpcovou chromatografiou (chloroform - metanol 97 : 3) sa získa produkt uvedený v názve, vo výťažku 36 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 8,48 a 10,33 (acetonitril - voda 35 : 65; FR = 2,0).

Príklad 51

3(RS)-(1-naftylkarbonyl)-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór--4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = = $CH(CH_3)CH_3$, R_2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 1-naftyl, R^4 = H, A = CO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-(1-naftylkarbonyl)-L-valyl-N-[3-(1,1,-1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R_3 = = 1-naftyl, R^4 = H, A = CO, n= 1]

Zlúčenina pripravená postupom podľa príkladu 3d sa spôsobom opísaným v príklade 20a nechá reagovať s 1-naftalénkarbonylchloridom. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá po prečistení preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (hexán - dietyléter 4 : 6) sa získa vo výťažku 38 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,46 a 0,41 (metanol - dichlórmetán 5 : 95).

Analýza: pre $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$
vypočítané: 60,32 % C, 6,37 % H, 7,82 % N;
zistené: 60,89 % C, 6,21 % H, 7,68 % N.

b. 3(RS)-(1-naftylkarbonyl)-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 1-naftyl, R^4 = H, A = CO, n = 1]

K roztoku 24,0 g (190 mmol) chloridu kyseliny šťavelovej v 350 ml dichlórmetánu, vopred ochladenému na -43 °C, sa pomaly pridá roztok 29,7 g (380 mmol) dimetylsufoxidu v 81 ml dichlórmetánu, výsledný roztok sa 15 minút mieša, potom sa k nemu pridá roztok 9,4 mmol produktu z príkladu 51b v 83 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -30 °C, potom sa k nej prikvapká 48,9 g (380 mmol) diizopropyletylamínu, výsledná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu, premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, 5 % roztokom chlórnanu sodného, roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Zvyšok poskytne po prečistení preparatívnou chromatografiou na tenkej

vrstve (hexán - dietyléter 40 : 60) zlúčeninu uvedenú v názve, vo výťažku 38 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,21 a 7,31 (Col A; acetonitril - voda - kyselina trifluóroctová 50 : 50 : 0,1; FR = 1,5).
Analýza: pre $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4.0,75H_2O$
vypočítané: 60,32 % C, 6,37 % H, 7,82 % N;
zistené: 60,69 % C, 6,21 % H, 7,68 % N.

Príklad 52
3(RS)-[4-(metylsulfonylaminokarbonyl)fenylaminokarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 4-[$CH_3S(O_2)NHCO$] ∅, R^4 = H, A = = NHCO, n = 1]
Analogickým postupom ako v príklade 89 sa materiál pripravený podľa príkladu 16 nechá reagovať s metánsulfónamidom. Po prečistení flash chromatografiou na silikagéli (Baker, pH 5,0) pri použití gradientovej elúcie zmesami chloroformu a metanolu v pomere od 97 : 3 do 90 : 10 sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 59 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 2,60 a 3,33 (Col A; voda - acetonitril 60 : 40; FR = = 6,0).
Analýza: pre $C_{25}H_{34}F_3N_5O_7S.0,5H_2O$
vypočítané: 48,85 % C, 5,74 % H, 11,39 % N;
zistené: 49,03 % C, 5,74 % H, 10,86 % N.

Príklad 53
3(RS)-[2-(4-morfolinyl)etoxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 4-morfolinyl-CH_2CH_2, R^4 = H, A = OCO, n = 1]
a. 2(RS),3(SR)-[2-(4-morfolinyl)etoxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 4-morfolinyl-CH_2CH_2, R^4 = H, A = = OCO, n = 1]
Analogickým postupom ako v príklade 7b sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 3d nechá reagovať s produktom pripraveným postupom podľa príkladu 33a pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa po prečistení flash chromatografiou izoluje vo výťažku 55 %. Ako elučné činidlo sa pri tejto chromatografii používa zmes metanolu a chloroformu v pomere 2,5 : 97,5.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,62 a 5,85 (Col A; acetonitril - voda 1 : 1; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{23}H_{39}F_3N_4O_6.H_2O$
vypočítané: 50,91 % C, 7,61 % H, 10,32 % N;
zistené: 50,95 % C, 7,20 % H, 10,02 % N.

b. 3(RS)-[2-(4-morfolinyl)etoxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 4-morfolinyl-CH_2CH_2, R^4 = H, A = OCO, n = 1]
K roztoku 24,0 g (190 mmol) chloridu kyseliny šťavelovej v 350 ml dichlórmetánu, ochladeného na -43 °C, sa pridá roztok 29,7 g (380 mmol) dimetylsulfoxidu v 135 ml dichlórmetánu, výsledný roztok sa 15 minút mieša, potom sa k nemu pridá roztok (9,4 mmol) produktu z príkladu 53a v 125 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa nechá zohriať z -43 °C na -20 °C, 1 hodinu sa mieša, prikvapká sa k nej 48,9 g (380 mmol) diizopropyletylamínu, reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu, zriedi sa dichlórmetánom, premyje sa vodným roztokom hydroxidu sodného s pH 10, vysuší sa uhličitanom draselným a síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok poskytne po prečistení flash chromatografiou (metanol - chloroform 2 : 98) zlúčeninu uvedenú v názve, vo výťažku 18 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 2,00 a 2,60 (Col A; voda - acetonitril 1 : 1; FR = = 2,0)
Analýza: pre $C_{23}H_{37}F_3N_4O_6.1,5H_2O$
vypočítané: 50,26 % C, 7,34 % H, 10,19 % N;
zistené: 50,49 % C, 6,96 % H, 9,96 % N.

Príklad 54
3(RS)-[(2,4-dichlórfenyl)karbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 2,4-dichlórfenyl, R^4 = H, A = CO, n = 1]
a. 2(RS),3(SR)-[(2,4-dichlórfenyl)karbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 2,4-dichlórfenyl, R^4 = H, A = CO, n = 1]
Analogickým postupom ako v príklade 20a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 3d nechá reagovať s 2,4-dichlórbenzoylchloridom pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, izolované vo výťažku 98 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,54 (metanol - chloroform 5 : 95).

b. 3(RS)-[(2,4-dichlórfenyl)karbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = = 2,4-dichlórfenyl, R^4 = H, A = CO, n = 1]
K roztoku 24,0 g (190 mmol) chloridu kyseliny šťavelovej v 350 ml dichlórmetánu, ochladeného na -65 °C, sa pomaly pridá roztok 29,7 g (380 mmol) dimetylsulfoxidu v 27 ml dichlórmetánu. Výsledný roztok sa 15 minút mieša, potom sa k nemu pridá roztok produktu pripraveného postupom podľa príkladu 54a (9,4 mmol) v 250 ml dichlórmetánu, zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -65 °C, potom sa k nej pridá 48,9 g (380 mmol) diizopropyletylamínu. Reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu, potom sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa prečistí flash chromatografiou (metanol - chloroform 3 : 97), čím sa vo výťažku 15 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 17,93 a 18,55 (Col A; voda - acetonitril 55 : 45; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{23}H_{28}Cl_2F_3N_3O_4.H_2O$
vypočítané: 49,65 % C, 5,43 % H, 7,55 % N;
zistené: 49,95 % C, 5,31 % H, 7,35 % N.

Príklad 55
3(RS)-fenoxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = ∅, R^4 = H, A = OCO, n = 1]
a. 2(RS),3(SR)-fenoxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = ∅, R^4 = H, A = OCO, n = 1]
Pri použití postupu z príkladu 20a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 3d nechá reagovať s fenyl-chlórformiátom. Získa sa zlúčenina uvedená v

názve, ktorá sa po vyčistení flash chromatografiou (metanol - chloroform 5 : 95) izoluje vo výťažku 61 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,31 a 0,36 (metanol - chloroform 3 : 97).

b. 3(RS)-fenoxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4--metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = ∅, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 55a sa oxiduje spôsobom opísaným v príklade 54b. Po prečistení flash chromatografiou (hexán - dietyléter 15 : 85) sa vo výťažku 37 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 2,72 a 3,55 (Col A; voda - acetonitril 1 : 1; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{23}H_{30}F_2N_3O_5.0,5H_2O$
vypočítané: 55,86 % C, 6,32 % H, 8,50 % N;
zistené: 56,07 % C, 6,30 % H, 8,48 % N.

Príklad 56
3(RS)-[2-(2-pyridyl)etoxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1--trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 2-pyridyl-CH_2-CH_2, R^4 = H, A = OCO, n = 1]
a. 2(RS),3(SR)-[2-(2-pyridyl)etoxykarbonyl-L-valyl-N--[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 2-pyridyl-CH_2CH_2, R^4 = H, A = O, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 34b sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 3d nechá reagovať s materiálom pripraveným postupom podľa príkladu 34a. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá po prečistení flash chromatografiou (metanol - chloroform 4 : 96) izoluje vo výťažku 50 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,30 a 0,34 (chloroform - metanol 95 : 5).

b. 3(RS)-[2-(2-pyridyl)etoxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,-1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 2-pyridyl--CH_2CH_2, R^4 = H, A= OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 56a sa oxiduje pri použití metódy opísanej v príklade 54b, iba s tým rozdielom, že sa neuskutoční premytie roztokom kyseliny. Po prečistení flash chromatografiou (najprv hexán - dietyléter 1 : 1 a potom metanol - chloroform 5 : 95) sa vo výťažku 19 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 9,52 a 14,58 (Col A; voda - acetonitril 60 : 40; FR = 1,0).
Analýza: pre $C_{24}H_{33}F_3N_4O_5.0,75H_2O$
vypočítané: 54,59 % C, 6,58 % H, 10,61 % N;
zistené: 54,63 % C, 6,47 % H, 10,55 % N.

Príklad 57
3(RS)-[(4-fluórfenyl)aminokarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,-1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 4-fluórfenyl, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]
a. 2(RS),3(SR)-[(4-fluórfenyl)aminokarbonyl-L-valyl-N--[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 4-fluórfenyl, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Materiál pripravený postupom podľa príkladu 3d sa nechá pri použití metódy opísanej v príklade 15a reagovať s 4-fluór-fenylizokyanátom. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa po prečistení flash chromatografiou pri použití gradientovej elúcie zmesou metanolu a chloroformu v pomere od 2,5 : 97,5 do 5 : 95 izoluje vo výťažku 84 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,37 (metanol - chloroform 5 : 95).

b. 3(RS)-[(4-fluórfenyl)aminokarbonyl-L-valyl-N-[3--(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 4--fluórfenyl, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Produkt z príkladu 57a sa oxiduje pri použití metódy podľa príkladu 54b. Po prečistení flash chromatografiou (metanol - chloroform 3 : 97) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 42 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 8,87 a 12,10 (Col A; voda - acetonitril 60 : 40; FR = 1,0).
Analýza: pre $C_{23}H_{30}F_4N_4O_4$
vypočítané: 54,97 % C, 6,02 % H, 11,15 % N;
zistené: 55,18 % C, 6,15 % H, 11,08 % N.

Príklad 58
3(RS)-[4-(fenylsulfonylaminokarbonyl)fenylaminokarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L -prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 4-[∅$S(O_2)$NHCO] ∅, R^4 = H, A = = NHCO, n = 1]

Pri použití metódy opísanej v príklade 89 sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 16 nechá reagovať s benzén-sulfónamidom. Po prečistení flash chromatografiou na silikagéli (Baker, pH 5,0) (chloroform - metanol 97 : 3) sa vo výťažku 42 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,05 a 5,93 (Col C; voda - acetonitril 60 : 40; FR = 6,0)
Analýza: pre $C_{30}H_{36}F_3N_5O_7.0,5H_2O$
vypočítané: 53,25 % C, 5,51 % H, 10,34 % N;
zistené: 53,38 % C, 5,61 % H, 10,02 % N.

Príklad 59
3(RS)-[2-(3-tiofenyl)etoxykarbonyl)-L-valyl-N-[3-(1,-1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 3-tiofenyl-CH_2CH_2, R^4 = H, A = OCO, n = 1]
a. 4-nitrofenyl-2-(3-tiofenyl)etyl-karbonát

Pri použití postupu podľa príkladu 7a sa na 3-tiofénetanol pôsobí 4-nitrofenyl-chlórmravčanom. Po prečistení flash chromatografiou (etylacetát - hexán 1 : : 9) sa vo výťažku 56 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,25 (etylacetát - hexán 1 : 9).
b. 2(RS),3(SR)-[2-(3-tiofenyl)etoxykarbonyl)-L-valyl--N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 3-tiofenyl-CH_2CH_2, R^4 = H, A = O, n = 1]

Pri použití postupu podľa príkladu 7b sa materiál pripravený spôsobom podľa príkladu 3d nechá reagovať s produktom z príkladu 59a. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá po prečistení flash chromatografiou (acetón - hexán 3 : 7) izoluje vo výťažku 58 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,23 a 0,27 (metanol - chloroform 5 : 95).
Analýza: pre $C_{24}H_{34}F_3N_3O_5S$
vypočítané: 52,96 % C, 6,57 % H, 8,06 % N;

zistené: 53,28 % C, 6,46 % H, 7,77 % N.

c. 3(RS)-[2-(3-tiofenyl)etoxykarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,-1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R_1 =$CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 3-tiofenyl-$-CH_2CH_2$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

K roztoku 24,0 g (190 mmol) chloridu kyseliny šťavelovej v 350 ml dichlórmetánu, ochladeného na -43 °C, sa pomaly pridá roztok 29,7 g (380 mmol) dimetylsulfoxidu v 135 ml dichlórmetánu. Výsledný roztok sa 15 minút mieša, potom sa k nemu pridá roztok 9,4 mmol produktu pripraveného v príklade 59b v 125 ml dichlórmetánu, zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -43 °C, potom sa k nej prikvapká 48,9 g (480 mmol) diizopropyletylamínu, reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu, premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, 5 % roztokom chlórnanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Po prečistení flash chromatografiou (acetón - - hexán 1 : 4) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 23 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,09 a 7,61 (Col A; voda - acetonitril 1 : 1; FR = = 2,0).

Analýza: pre $C_{24}H_{32}F_3N_3O_5S$
vypočítané: 53,17 % C, 6,21 % H, 8,09 % N;
zistené: 52,92 % C, 6,26 % H, 8,09 % N.

Príklad 60

3(RS)-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-L-α-aminobutyryl-N--[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2CH_3, R^3 = $CH_3-C(CH_3)_2$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L--prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2-CH_3, R^3 = $CH_3C(CH_3)_2$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

K roztoku 7,76 g (57,4 mmol) hydroxybenzotriazolu, 5,60 g (27,4 mmol) kyseliny benzyloxykarbonyl-α-aminobutánovej a 7,00 g (26,1 mmol) materiálu pripraveného postupom podľa príkladu 2b v 130 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri miešaní pri teplote 0 °C pod dusíkom pridá 5,90 g (28,7 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C, potom sa nechá zohriať na izbovú teplotu, cez noc sa mieša a potom sa prefiltruje. Filtrát sa zahustí vo vákuu, odparok sa rozpustí v etylacetáte, roztok sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Zvyšok poskytne po prečistení flash chromatografiou (etylacetát - dichlórmetán 1 : : 3) zlúčeninu uvedenú v názve, vo výťažku 95 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,29 (etylacetát - dichlórmetán 3 : 7).

b. 3(RS)-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-L-α-aminobutyryl--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2CH_3, R^3 = $CH_3C(CH_3)_2$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 60a sa oxiduje postupom podľa príkladu 61c. Po prečistení flash chromatografiou (metanol - chloroform 1,5 : 98,5) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 47 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 10,21 a 14,54 (Col A; voda - acetonitril 65 : 35; FR = 2,0).

Analýza: pre $C_{20}H_{32}F_3N_3O_5$
vypočítané: 53,21 % C, 7,14 % H, 9,31 % N;
zistené: 53,65 % C, 7,21 % H, 9,51 % N.

Príklad 61

3(RS)-[1-oxo-2-(2-tiofenyl)etyl]-L-α -aminobutyryl-N--[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2CH_3, R^3 = (2--tiofenyl)CH_2, R^4 = H, A = CO, n = 1]

a. Soľ 2(RS),3(SR)-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylopentyl)]-L-prolínamid [vzorec IVb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2CH_3, R^4 = H, n = 1]

Roztok 4,0 g (8,84 mmol) materiálu pripraveného postupom podľa príkladu 60a a 32 ml (415 mmol) kyseliny trifluóroctovej v 32 ml dichlórmetánu sa 22 hodín mieša pri izbovej teplote, potom sa rozpúšťadlá odparia pri zníženom tlaku. Získa sa 5 g (viac ako 100 %) surového produktu vo forme bezfarebnej sklovitej látky, ktorá sa používa bez ďalšej charakterizácie alebo čistenia.

b. 2(RS),3(SR)-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)-CH_3$, R^2 = CH_2CH_3, R^3 = (2-tiofenyl)CH_2, R^4 = H, A = = CO, n = 1]

K roztoku 0,413 g (3,06 mmol) hydroxybenzotriazolu, 0,222 g (1,53 mmol) kyseliny 2-tiofénoctovej, 0,154 g (1,53 mmol) N-metylmorfolínu a 0,650 g (1,39 mmol) produktu pripraveného podľa príkladu 61a v 20 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri miešaní pri teplote 0 °C pod dusíkom pridá 0,315 g (1,53 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C, potom sa nechá zohriať na izbovú teplotu, cez noc sa mieša, potom sa prefiltruje a filtrát sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, roztok sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Odparok poskytne po vyčistení flash chromatografiou (acetón - hexán 1 : 1) zlúčeninu uvedenú v názve, vo výťažku 33 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f= 0,40 a 0,44 (metanol - chloroform 1 : 9).

Analýza: pre $C_{21}H_{30}F_3N_3O_4S$
vypočítané: 52,82 % C, 6,33 % H, 8,80 % N;
zistené: 52,43 % C, 6,53 % H, 8,08 % N.

c. 3(RS)-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L--prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2-CH_3, R^3 = (2-tiofenyl)CH_2, R^4 = H, A = CO, n = 1]

K suspenzii 0,84 g (8,4 mmol) oxidu chromového v 50 ml suchého dichlórmetánu sa pridá 1,36 ml (17 mmol) suchého pyridínu a zmes sa 30 minút mieša pri izbovej teplote. K výslednej červenohnedo zafarbenej suspenzii sa pridá 1 g kremeliny a potom 0,20 g (0,42 mmol) produktu z príkladu 61b v 5 ml dichlórmetánu. Zmes sa mieša tak dlho, kým sa podľa chromatografie na tenkej vrstve spotrebuje všetok východiskový alkohol. Reakčná zmes sa prefiltruje cez vrstvu silikagélu, ktorý sa vymyje zmesou metanolu a chloroformu (1 : : 9). Z filtrátu sa vo vákuu odparia rozpúšťadlá a surový produkt sa prečistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (metanol - chloroform 5 : 95). Získa sa 150 mg žiadaného produktu vo forme pevnej bielej látky.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,18 a 5,65 (Col A; voda - acetonitril 60 : 40; FR = 2,0).

Analýza: pre $C_{21}H_{28}F_3N_3O_4S.0,5H_2O$
vypočítané: 52,06 % C, 6,03 % H, 8,67 % N;
zistené: 52,03 % C, 6,19 % H, 8,38 % N.

Príklad 62

3(RS)-(benzyloxykarbonyl)-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,-1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2CH_3, R^3 = $\varnothing CH_2$, R^4 = = H, A = OCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-(benzyloxykarbonyl)-L-α-aminobutyryl--N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2CH_3, R^3 = $\varnothing CH_2$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Materiál pripravený postupom podľa príkladu 61a sa pri použití metódy opísanej v príklade 20a nechá reagovať s 1,5 ekvivalentu benzyl-chlórmravčanu v chloroforme, ktorý sa používa v množstve zodpovedajúcom 1/4 množstva používaného v príklade 20a. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktor sa po vyčistení flash chromatografiou (acetón - hexán 1 : 4) izoluje vo výťažku 51 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,38 a 0,43 (acetón - hexán 40 : 60).

b. 3(RS)-(benzyloxykarbonyl)-L-α -aminobutyryl-N-[3--(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2CH_3, R^3 = $\varnothing CH_2$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 62a sa oxiduje pri použití metódy z príkladu 61c. Po prečistení flash chromatografiou (acetón - hexán 30 : 70) sa vo výťažku 64 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,69 a 7,75 (Col A; voda - acetonitril 55 : 45; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{23}H_{30}F_3N_3O_5.0,80H_2O$
vypočítané: 55,26 % C, 6,37 % H, 8,40 % N;
zistené: 55,10 % C, 6,19 % H, 8,77 % N.

Príklad 63

3(RS)-(fenoxykarbonyl)-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1--trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2CH_3, R^3 = $\varnothing$, R^4 = H, A = = OCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-(fenoxykarbonyl)-L-α-aminobutyryl-N--[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2CH_3, R^3 = $\varnothing$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Analogickým postupom ako v príklade 20a, ale použitím N-metoxymorfolínu namiesto trietylamínu sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 61a nechá reagovať s 1,5 ekvivalentu fenyl-chlórmravčanu. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, rezultujúca po prečistení flash chromatografiou na tenkej vrstve (acetón - hexán 3 : 7) vo výťažku 18 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,32 a 0,37 (acetón - hexán 3 : 7).

b. 3(RS)-(fenoxykarbonyl)-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,-1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2CH_3, R^3 = $\varnothing$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 63a sa oxiduje metódou opísanou v príklade 61c. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, rezultujúca po prečistení flash chromatografiou (etylacetát - hexán 1 : 9) vo výťažku 60 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,57 a 6,51 (Col A; voda - acetonitril 55 : 45).

Analýza: pre $C_{22}H_{28}F_3N_3O_5$
vypočítané: 56,04 % C, 5,98 % H, 8,90 % N;
zistené: 56,04 % C, 6,18 % H, 8,85 % N.

Príklad 65

3(RS)-N^2-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-N^6-benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $\varnothing CH_2OCONH(CH_2)_4$, R^3 = $(CH_3)_3C$, R^4 = H, A = = OCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-N^2-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-N^6--benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = -$CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $\varnothing CH_2OCONH(CH_2)_4$, R^3 = = $(CH_3)_3C$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Pri použití metódy opísanej v príklade 84b sa N^2--butyloxykarbonyl-N^6-benzyloxykarbonyl-L-lyzín nechá reagovať s materiálom pripraveným podľa príkladu 2b. Po prečistení flash chromatografiou pri použití gradientovej elúcie zmesami metanolu a chloroformu v pomere od 2,5 : 97,5 do 5 : 95 sa vo výťažku 73 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,57 (metanol - chloroform 5 : 95).

b. 2(RS)-N^2-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-N^6-benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2--oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $\varnothing CH_2OCONH(CH_2)_4$, R^3 = $(CH_3)_3C$, R^4 = = H, A = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 65a sa oxiduje pri použití metódy opísanej v príklade 31c. Po prečistení flash chromatografiou pri použití gradientovej elúcie zmesami metanolu a chloroformu v pomeroch od 2,5 : 97,5 do 5 : 95 sa vo výťažku 65 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,15 a 5,14 (Col A; voda - acetonitril 45 : 55; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{30}H_{43}F_3N_4O_7.0,5H_2O$
vypočítané: 56,51 % C, 6,95 % H, 8,79 % N;
zistené: 56,45 % C, 6,58 % H, 8,42 % N.

Príklad 66

3(RS)-[(2-amino-5-chlórfenyl)karbonyl)-L-valyl-N-[3--(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 2--NH_2-5-Cl-$\varnothing$, R^4 = H, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-[(2-amino-5-chlórfenyl)karbonyl)-L--valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]--L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 2-NH_2-5-Cl-$\varnothing$, R^4 = H, A = CO, n = = 1]

K roztoku 1 g (2,7 mmol) produktu pripraveného podľa príkladu 3d v 50 ml dichlórmetánu sa pri izbovej teplote pridá 0,54 g (2,7 mmol) anhydridu kyseliny 5-chlóristovej, zmes sa cez noc mieša, potom sa premyje 5 % roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok poskytne po vyčistení flash chromatografiou (metanol - chloroform 3 : 97) 1,4 g (78 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bielej penovitej látky.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,30 a 0,25 (metanol - chloroform 5 : 95).

b. 3(RS)-[(2-amino-5-chlórfenyl)karbonyl)-L-valyl-N-

-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = 2-NH_2-5-Cl-ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 66a sa oxiduje metódou podľa príkladu 31c. Po prečistení flash chromatografiou (metanol - chloroform 3 : 97) sa vo výťažku 76 % získa zlúčenina uvedená v názve.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 3,41 a 4,62 (Col A; voda - acetonitril 50 : 50; FR = = 2,0).

Analýza: pre $C_{23}H_{30}F_3N_4O_4.H_2O$
vypočítané: 51,45 % C, 6,01 % H, 10,43 % N;
zistené: 51,65 % C, 5,74 % H, 9,68 % N.

Príklad 67

3(RS)-(4-metoxyfenylkarbonyl)-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_2)_3$, R^3 = 4-(CH_3O)-ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-(4-metoxyfenylkarbonyl)-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2, R^3 = 4-(CH_3O)-ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Pri použití postupu podľa príkladu 20a sa materiál pripravený podľa príkladu 61a nechá reagovať s 4-metoxybenzoylchloridom pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa po prečistení flash chromatografiou (etylacetát - hexán 60 : 40) získa vo výťažku 34 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,71 a 0,73 (metanol - chloroform 1 : 9).

Analýza: pre $C_{23}H_{32}F_3N_3O_5.0,3H_2O$
vypočítané: 56,04 % C, 6,67 % H, 8,52 % N;
zistené: 56,06 % C, 6,60 % H, 8,14 % N.

b. 3(RS)-(4-metoxyfenylkarbonyl)-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2, R^3 = 4-(CH_3O)-ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 67a sa oxiduje postupom opísaným v príklade 61c iba s tým rozdielom, že sa alkohol rozpúšťa v päťnásobnom objeme rozpúšťadla. Po prečistení preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (metanol - chloroform 1 : 9) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 40 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 8,89 a 11,75 (Col A; voda - acetonitril 70 : 30; FR = 2,0).

Analýza: pre $C_{23}H_{30}F_3N_3O_5.H_2O$
vypočítané: 54,86 % C, 6,41 % H, 8,35 % N;
zistené: 54,89 % C, 6,38 % H, 7,48 % N.

Príklad 68

3(RS)-[2-(tricyklo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-1-yl)etoxykarbonyl)-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2, R^3 _= (1-adamantyl)-CH_2CH_2, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-[2-(tricyklo[3,3,1,1]dec-1- yl)etoxykarbonyl)-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2, R^3 = (1-adamantyl)-CH_2CH_2, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Pri použití metódy opísanej v príklade 34b sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 61a nechá reagovať s produktom získaným v príklade 7a, pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa po prečistení flash chromatografiou (etylacetát - hexán, najprv 20 : 80, potom 50 : 50) získa vo výťažku 42 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,33 a 0,44 (metanol - chloroform 5 : 95).

b. 3(RS)-[2-(tricyklo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-1-yl)etoxykarbonyl)-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2, R^3 = (1-adamantyl)-CH_2CH_2, R^4 = = H, A = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 68a sa oxiduje postupom podľa príkladu 61c. Po prečistení flash chromatografiou (dietyléter - hexán, najprv 50 : 50, potom 90 : 10) sa vo výťažku 66 % získa zlúčenina uvedená v názve.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,64 a 5,63 (Col A; voda - acetonitril 25 : 75; FR = 2,0).

Analýza: pre $C_{28}H_{42}F_3N_3O_6.0,15H_2O$
vypočítané: 60,01 % C, 7,60 % H;
zistené: 59,76 % C, 7,65 % H.

Príklad 69

3(RS)-N^2-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-N^6-fenylsulfonyl-L-lyzyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ø$S(O_2)NH(CH_2)_4$, R^3 = $(CH_3)_3C$, R^4 = H, A = OCO, n = = 1]

a. 2(RS),3(SR)-N^2-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-L-lyzyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $H_2N(CH_2)_4$, R^3 = $(CH_3)_3C$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

K roztoku 3,0 g (4,8 mmol) materiálu pripraveného podľa príkladu 65a v 60 ml absolútneho etanolu sa pridá 0,6 g 10 % paládia na uhlí. Výsledná suspenzia sa cez noc mieša vo vodíkovej atmosfére, potom sa k nej pridá ďalších 0,3 g 10 % paládia na uhlí a v miešaní sa pokračuje ešte niekoľko hodín. Reakčná zmes sa prefiltruje cez vrstvu kremeliny a filtrát sa zahustí vo vákuu. Získa sa 2,48 g žiadaného produktu, ktorý sa priamo používa na ďalšiu reakciu.

b. 2(RS),3(SR)-N^2-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-N^6-fenylsulfonyl-L-lyzyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ø$S(O_2)NH$-$(CH_2)_4$, R^3 = $(CH_3)_3C$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Analogickým postupom ako v príklade 72b, iba s tým rozdielom, že sa namiesto trietylamínu použije N-metylmorfolín, sa produkt z príkladu 69a nechá reagovať s benzénsulfonylchloridom. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá po prečistení flash chromatografiou (chloroform - metanol 95 : 5) rezultuje vo výťažku 69 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,29 (metanol - chloroform 95 : 5).

c. 3(RS)-N^2-(1,1-dimetyletoxykarbonyl)-N^6-fenylsulfonyl-L-lyzyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ø$S(O_2)NH(CH_2)4$, R^3 = $(CH_3)_3C$, R^4 = H, A = OCO, n = = 1]

Produkt z príkladu 69b sa oxiduje pri použití postupu podľa príkladu 31c. Po prečistení flash chromatorafiou (gradientová elúcia zmesami metanolu a chloroformu v pomeroch od 0 : 100 do 2,5 : 97,5) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 57 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 7,48 a 9,11 (Col A; acetonitril - voda 1 : 1; FR = = 1,0).

Analýza: pre $C_{28}H_{16}F_3N_4O_7S.H_2O$
vypočítané: 51,52 % C, 6,64 % H, 8,58 % N;
zistené: 51,47 % C, 6,46 % H, 7,80 % N.

Príklad 70

3(RS)-(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-α-aminobutanoyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]--L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$] ∅, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl--L-α-aminobutyroyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4--metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$] ∅, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 15a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 61a nechá reagovať so 4-etoxykarbonylfenylizokyanátom pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, izolovanej vo výťažku 46 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,53 (metanol - chloroform 5 : 95).

b. 3(RS)-(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-α--aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = CH_3CH_2, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$] ∅, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Produkt z príkladu 70a sa oxiduje postupom podľa príkladu 61c. Po prečistení flash chromatografiou (chloroform - metanol 97 : 3) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 68 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,35 a 8,70 (Col A; voda - acetonitril 60 : 40; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{25}H_{33}F_3N_4O_6.0,5H_2O$
vypočítané: 54,44 % C, 6,21 % H, 10,15 % N;
zistené: 54,76 % C, 6,13 % H, 10,27 % N.

Príklad 71

3(RS)-(4-hydroxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-α--aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = CH_3CH_2, R^3 = 4-[HOC(O)] ∅, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 14 sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 70b prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve, ktorá sa izoluje flash chromatografiou na silikagéli (Baker, pH 5,0, chloroform - metanol 97 : 3) vo výťažku 61 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 3,86 a 4,69 (Col A; voda - acetonitril 3 : 1; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{23}H_{29}F_3N_4O_6.H_2O$
vypočítané: 51,88 % C, 5,86 % H, 10,52 % N;
zistené: 51,98 % C, 5,69 % H, 10,19 % N.

Príklad 73

3(RS)-[2-(2-metoxyetoxy)etoxykarbonyl]-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2-, R^3 = $CH_3O(CH_2)_2O(CH_2)_2$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-[2-(2-metoxyetoxy)etoxykarbonyl]-L-α--aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2-, R^3 = $CH_3O(CH_2)_2O(CH_2)_2$, R^4 = H, A = = OCO, n = 1]

Analogickým postupom ako v príklade 34b sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 61a nechá reagovať s produktom z príkladu 19a pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa po prečistení flash chromatografiou, pri použití gradientovej elúcie zmesami acetónu a hexánu v pomere od 1 : 9 do 7 : 3, izoluje vo výťažku 75 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,30 a 0,35 (acetón - hexán 40 : 60).
Analýza: pre $C_{17}H_{29}F_3N_2O_6.0,5H_2O$
vypočítané: 48,22 % C, 7,14 % H, 6,61 % N;
zistené: 48,13 % C, 6,90 % H, 6,07 % N.

b. 3(RS)-[2-(2-metoxyetoxy)etoxykarbonyl]-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]--L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = CH_3CH_2, R^3 = $CH_3O(CH_2)_2O(CH_2)_2$, R^4 = H, A = = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 73a sa oxiduje postupom podľa príkladu 61c. Po prečistení flash chromatografiou pri použití gradientovej elúcie zmesami etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 1 až zmesami acetónu a etylacetátu v pomere 1 : 9 sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 40 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,70 a 8,95 (Col A; voda - acetonitril 75 : 25; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{21}H_{34}F_3N_3O_7$
vypočítané: 48,77 % C, 7,14 % H, 6,61 % N;
zistené: 48,13 % C, 6,90 % H, 6,09 % N.

Príklad 74

3(RS)-[Z-(4-aminokarbonylamino-1,4-dioxo-2-butenyl)]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = Z-$H_2NC(O)NHC(O)CH$=CH-, R^4 = = H, A = CO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-[Z-(4-aminokarbonylamino-1,4-dioxo--2-butenyl)]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4--metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = Z-$H_2NC(O)NHC(O)CH$=CH-, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 21b sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 3d nechá reagovať s kyselinou Z-4-aminokarbonylamino-4-oxo--2-buténovou. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa po prečistení flash chromatografiou (metanol - - chloroform 5 : 95) izoluje vo výťažku 26 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,17 a 0,25 (metanol - chloroform 5 : 95).

b. 3(RS)-[Z-(4-aminokarbonylamino-1,4-dioxo-2-butenyl)]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = Z-$H_2NC(O)NHC(O)CH$=CH-, R^4 = = H, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 74a sa oxiduje postupom podľa príkladu 31c. Po prečistení flash chromatografiou (metanol - chloroform 4 : 96) sa získa zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 29 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 1,78 a 2,45 (Col A; voda - acetonitril 65 : 35; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{21}H_{30}F_3N_5O_6.1,5H_2O$
vypočítané: 47,37 % C, 6,25 % H, 13,15 % N;
zistené: 47,29 % C, 5,77 % H, 13,02 % N.

Príklad 75

3(RS)-fenylaminokarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = ∅, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-fenylaminokarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = ∅, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Analogickým postupom ako v príklade 15a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 3d nechá reagovať s fenylizokyanátom pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa po prečistení flash chromatografiou (metanol - chloroform 2 : 98) izoluje vo výťažku 62 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,24 a 0,32 (metanol - chloroform 2 : 98).

b. 3(RS)-fenylaminokarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = ∅, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Produkt z príkladu 75a sa oxiduje spôsobom podľa príkladu 31c. Po prečistení flash chromatografiou (metanol - chloroform 2 : 98) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 75 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:

t_R = 5,70 a 8,77 (Col A; voda - acetonitril 60 : 40; FR = 2,0).

Analýza: pre $C_{23}H_{31}F_3N_4O_4.0,75H_2O$

vypočítané: 55,47 % C, 6,58 % H, 11,25 % N;

zistené: 55,46 % C, 6,50 % H, 10,72 % N.

Príklad 76

3(RS)-(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-fenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ∅-CH_2-, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$] ∅, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-1-benzyloxykarbonyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = ∅CH_2-, A = OCO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 2a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 4 nechá reagovať s benzyloxykarbonyl-L-prolínom, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 100 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,37 a 0,45 (metanol - dichlórmetán 5 : 95).

b. 2(RS),3(SR)-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec IVa, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, n = 1]

Produkt z príkladu 76a sa spôsobom podľa príkladu 2b prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve, rezultujúcu vo výťažku 100 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,73 a 0,81 (metanol - dichlórmetán nasýtený hydroxidom amónnym 15 : 85).

c. 2(RS),3(SR)-benzyloxykarbonyl-L-fenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2∅, R^3 = ∅-CH_2-, R^4 =H, A =OCO, n = 1]

K miešanému roztoku 2,29 g (10,0 mmol) benzyloxykarbonyl-L-fenylalanínu, 2,70 g (17,6 mmol) hydroxybenzotriazolu a 2,68 g (10,0 mmol) materiálu pripraveného podľa príkladu 76b v 45 ml suchého tetrahydrofuránu, ochladeného na -17 °C, sa pridá 2,27 g (11,0 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa nechá cez noc stáť pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa prefiltruje, filtrát sa zahustí, aby sa odstránil tetrahydrofurán a odparok sa extrahuje dietyléterom a etylacetátom. Výsledný roztok sa premyje dvakrát vždy nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a po filtrácii sa zahustí. Zvyšok sa extrahuje najmenším množstvom dichlórmetánu, vyzrážaná N,N'-dicyklohexylmočovina sa odfiltruje, roztok sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa vysuší vo vákuu. V kvantitatívnom výťažku sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo forme bielej peny.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,37 a 0,45 (metanol - chloroform 5 : 95).

d. 2(RS),3(SR)-L-fenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec IVb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_2∅, R^4 = H, n = 1]

Zmes 501,3 mg (0,898 mmol) produktu z príkladu 76c a 50 mg 10 % paládia na uhlí zvlhčeného 50 % vody sa v 17 ml absolútneho etanolu cez noc mieša vo vodíkovej atmosfére pri tlaku 101 kPa, potom sa prefiltruje, filtrát sa zahustí a zvyšok sa vysuší vo vákuu. V kvantitatívnom výťažku sa získa zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,14 (metanol - chloroform 5 : 95),

R_f = 0,43 a 0,48 (metanol - dichlórmetán nasýtený hydroxidom amónnym 5 : 95).

e. 2(RS),3(SR)-(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-fenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ∅CH_2-, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$] ∅-, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 15a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 76d nechá reagovať so 4-etoxykarbonylfenylizotiokyanátom pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa izoluje vo výťažku 95 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:

R_f = 0,21 a 0,26 (metanol - dichlórmetán 5 : 95).

f. 3(RS)-(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-fenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ∅-CH_2-, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$] ∅-, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Produkt z príkladu 76e sa oxiduje postupom podľa príkladu 61c. Po vyčistení flash chromatografiou (gradientová elúcia od zmesi dietyléteru a pentánu v pomere 1 : 1 do čistého éteru) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 94 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:

t_R = 10,26 a 13,52 (Col A; acetonitril - voda 45 : 55; FR = 2,0).

Analýza: pre $C_{30}H_{35}F_3N_4O_6.1,24H_2O$

vypočítané: 57,47 % C, 6,03 % H, 8,94 % N;

zistené: 57,43 % C, 6,02 % H, 8,97 % N.

Príklad 77

3(RS)-[[4-(1-naftylsulfonyl)aminokarbonyl]fenyl]aminokarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[1-naftyl-$S(O_2)$NHC-

(O)]∅-, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

a. 1-naftalénsulfónamid

Do miešaného roztoku 5,0 g (22 mmol) 1-naftalénsulfonylchloridu v 400 ml bezvodého dietyléteru sa pri teplote -78 °C v priebehu 5 minút pridáva amoniak. Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -78 °C, potom sa nechá zohriať na izbovú teplotu a cez noc sa mieša. Dietyléter sa odparí vo vákuu, biely práškovitý zvyšok sa premyje vodou a vysuší sa vo vákuu. Získa sa 3,2 g (70 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku s teplotou topenia pri 152 až 153 °C.

b. 3(RS)-[[4-(1-naftylsulfonyl)aminokarbonyl]fenyl]aminokarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[1-naftyl-$S(O_2)NHC(O)$] ∅-, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

K roztoku 1,5 g (2,84 mmol) materiálu pripraveného v príklade 16, 0,38 g (3,1 mmol) 4-dimetylaminopyridínu a 0,59 g (3,08 mmol) vo vode rozpustného karbodiimidu [1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydrochloridu] v 40 ml suchého dichlórmetánu sa pri miešaní pod dusíkom pri izbovej teplote pridá 0,64 g (3,09 mmol) 1-naftalénsulfónamidu pripraveného postupom podľa príkladu 77a. Reakčná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote, potom sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a po vysušení síranom horečnatým sa prefiltruje. Filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku na živicový zvyšok, ktorý sa vyčistí flash chromatografiou (dichlórmetán a potom zmes dichlórmetánu, metanolu a kyseliny octovej v pomere 98 : 1,9 : 0,1). Získa sa 0,76 g (36 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 10,08 a 16,38 (Col A; acetonitril - voda 30 : 70; FR = 2,5).

Analýza: pre $C_{34}H_{38}F_3N_5O_7S.H_2O$
vypočítané: 54,25 % C, 5,49 % H, 9,30 % N;
zistené: 54,56 % C, 5,68 % H, 8,85 % N.

Príklad 78

3(RS)-N^2-(4-hydroxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-N^6-benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2= $(CH_2)_4NHC(O)OCH_2∅$-, R^3 = 4-[HOC(O)] ∅-, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

a. 2(RS),3-(SR)-N^2-(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-N^6-benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_2)_4NHC(O)OCH_2∅$-, R^3 = 4-[$C_2H_5OC(O)$] ∅-, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Spôsobom podľa príkladu 15a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 72a nechá reagovať so 4-etoxykarbonylizokyanátom, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve, izolovaná po vyčistení flash chromatografiou (gradientová elúcia) najprv chloroformom a potom zmesami metanolu a chloroformu v pomeroch od 2 : 98 do 5 : 95).

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,41 (metanol - chloroform 2,5 : 97,5).

b. 3(RS)-N^2-(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-N^6-benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2= $(CH_2)_4NHC(O)OCH_2∅$, R^3 = 4-[C_2H_5O-C(O)] ∅, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Produkt z príkladu 78a sa oxiduje spôsobom podľa príkladu 31c. Po vyčistení flash chromatografiou (gradientová elúcia najprv chloroformom a potom zmesami metanolu a chloroformu v pomeroch od 2,5 : 97,5 do 5 : 95) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 77 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,48 (metanol - chloroform 2,5 : 97,5).

c. 3(RS)-N^2-(4-hydroxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-N^6-benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 4-[HOC(O)]∅, R^2 = $(CH_2)_4NHC(O)OCH_2∅$, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 14 sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 78b prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve, ktorá sa izoluje vo výťažku 85 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,71 a 6,76 (Col A; acetonitril - voda 40 : 60; FR = 2,5).

Analýza: pre $C_{33}H_{40}F_3N_5O_8.1,5H_2O$
vypočítané: 55,15 % C, 6,03 % H, 9,74 % N;
zistené: 54,90 % C, 5,92 % H, 9,29 % N.

Príklad 79

3(RS)-(4-hydroxykarbonylfenyl)karbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2= $(CH_3)_2CH$-, R^3= 4-[HOC(O)] ∅, R^4 = H, A = CO, n =1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 14 sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 84c prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve, ktorá sa izoluje vo výťažku 72 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 3,48 a 5,31 (Col A; voda - acetonitril 3 : 1; FR = = 2,0).

Analýza: pre $C_{24}H_{30}F_3N_3O_6.1,0H_2O$
vypočítané: 54,23 % C, 6,07 % H, 7,91 % N;
zistené: 54,46 % C, 6,05 % H, 7,69 % N.

Príklad 80

3(RS)-fenylsulfonyl-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2-, R^3 = ∅, R^4 = H, A=$S(O_2)$, n=1]

a. 2(RS),S(SR)-fenylsulfonyl-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2-, R^3 = ∅, R^4 = H, A = $S(O_2)$, n = 1]

N-metoxymorfolín (0,24 g, 2,4 mmol) a benzénsulfonylchlorid (0,21 g, 1,2 mmol) sa pridá k materiálu pripravenému podľa príkladu 61a (0,5 g, 1,1 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml) a reakčná zmes sa mieša cez noc pri izbovej teplote, potom sa zahustí vo vákuu, zvyšok sa vyberie do etylacetátu a odfiltruje.Následne sa filtrát zahustí vo vákuu za vzniku surového produktu, ktorý sa najprv čiastočne prečistí flash chromatografiou (gradientová elúcia zmesou metylalkoholu a chloroformu v pomere od 2,5 : 97,5 až do 5 : 95) a finálne vyčistí flash chromatografiou (gradientová elúcia zmesou dietyléteru a hexánu v pomere od 80 : 20 do 90 : 10) za vzniku 0,118 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve :
R_f = 0,33 (dietyléter).

b. 3(RS)-fenylsulfonyl-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-

-trifluór-4-metyl-2-oxopentenyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2-, R^3 = ∅, R^4 = H, A = $S(O_2)$, n = 1]

Produkt z príkladu 80a sa podrobil oxidácii spôsobom analogickým so spôsobom použitým v príklade 31c. Po čistení veľmi rýchlou chromatografiou (gradientová elúcia zmesou metylalkoholu a chloroformu v pomere od 0 : 100 cez 2 : 98 až do 5 : 95) sa získala zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 42 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia :
t_R = 4,97 a 6,17 (Col A, voda - acetonitril 1 : 1, FR = = 2,5)

Analýza pre $C_{21}H_{28}F_3N_3O_5S.H_2O$:
Vypočítané : 49,50 % C, 5,93 % H, 8,25 % N
Nájdené : 49,70 % C, 6,24 % H, 7,67 % N

Príklad 81

3(RS)-(1-etoxykarbonyl)cyklopent-1-yl)karbonyl-L-α--aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = CH_3CH_2-, R^3= 1-[$CH_3CH_2OC(O)$]-cyklopent-1-yl, R^4 = H, A = CO, n = 1]

a. Kyselina 1-(etoxykarbonyl)cyklopentánkarboxylová

K roztoku 2,5 g (11,68 mol) dietyl-1,1-cyklopentándikarboxylátu v 10 ml etanolu sa v priebehu 0,5 hodiny prikvapká roztok 654 mg (11,68 mmol) hydroxidu draselného v 10 ml etanolu. Výsledná zmes sa 96 hodín mieša pri izbovej teplote, potom sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa roztrepe medzi vodu a etylacetát. Vodná vrstva sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa etylacetátom. Etylacetátové extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustia vo vákuu. Získa sa 1,73 g žiadaného produktu vo forme čireho oleja.

b. 2(RS),3(SR)-[1-etoxykarbonyl)cyklopent-1-yl]karbonyl-L-α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4--metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = CH-$(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2-, R^3= 1-[$CH_3CH_2OC(O)$]-cyklopent-1-yl, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Pracuje sa spôsobom opísaným v príklade 50a pri použití nasledujúceho množstva reakčných činidiel, vztiahnuté na 1 ekvivalent produktu pripraveného postupom podľa príkladu 81a:
3,3 ekvivalentu hydroxybenzotriazolu,
1,65 ekvivalentu 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu,
1,5 ekvivalentu trietylamínu a
1,0 ekvivalentu materiálu pripraveného postupom podľa príkladu 61a,
pričom sa neuskutoční premytie roztokom kyseliny citrónovej. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa izoluje vákuovou chromatografiou (gradientová elúcia od zmesi dietyléteru a hexánu v pomere 1 : 1 do samotného dietyléteru) vo výťažku 46 %.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,47 (metanol - chloroform 5 : 95).

Analýza: pre $C_{24}H_{38}F_3N_3O_6$
vypočítané: 55,27 % C, 7,34 % H, 8,06 % N;
zistené: 54,74 % C, 5,93 % H, 7,88 % N.

c. 3(RS)-[1-etoxykarbonyl)cyklopent-1-yl]karbonyl-L-α--aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = CH_3CH_2, R^3= 1-[$CH_3CH_2OC(O)$]-cyklopent-1-yl, R^4 = = H, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 81b sa oxiduje postupom podľa príkladu 33c. Po vyčistení flash chromatografiou (acetón - hexán 1 : 4) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 37 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,68 a 8,31 (Col A; voda - acetonitril 70 : 30; FR = 2,0).

Analýza: pre $C_{24}H_{36}F_3N_3O_6.1,1H_2O$
vypočítané: 53,44 % C, 7,13 % H, 7,80 % N;
zistené: 53,48 % C, 6,97 % H, 7,60 % N.

Príklad 83

3(RS)-[1-hydroxykarbonyl)cyklopent-1-yl]karbonyl-L--α-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = CH_3CH_2-, R^3= 1-[HCO(O)]-cyklopent-1-yl, R^4 = = H, A = CO, n = 1]

Materiál pripravený postupom podľa príkladu 81c sa spôsobom podľa príkladu 14 prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve, ktorá sa izoluje vo výťažku 79 %.

Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 3,74 a 4,92 (Col A; voda - acetonitril 3 : 1; FR = = 2,0).

Príklad 84

3(RS)-(4-metoxykarbonylfenyl)karbonyl-L-valyl-N-[3--(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3= 4--[$CH_3OC(O)$]∅, R^4 = H, A = CO, n = 1]

a. Kyselina 4-metoxykarbonylbenzénkarboxylová

K roztoku 299,25 g (2,29 mol) oxidu chromového v 925 ml vody sa pri teplote 0 °C pri miešaní prikvapká v priebehu 0,5 hodiny 277,5 ml (5,2 mol) koncentrovanej kyseliny sírovej. Vzniknutý roztok sa potom v priebehu 1 hodiny prikvapká pri teplote 0 °C k miešanému roztoku 92,5 g (0,564 mol) metyl-4-(hydroxymetyl)benzoátu. Reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu a cez noc sa mieša. Kvapalina nad čiernou dechtovitou usadeninou sa oddekantuje a zvyšok sa extrahuje acetónom. Oddekantovaná kvapalina a acetónové extrakty sa spoja a zahustia vo vákuu na tmavohnedý zvyšok, ktorý sa trituruje so 4 litrami studenej vody. Vylúčená zrazenina sa zhromaždí, trikrát sa premyje vodou (1liter) a vysuší sa. Získa sa 94,6 g (94 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 218 až 221 °C.

b. 2(RS),3(SR)-(4-metoxykarbonylfenyl)karbonyl-L--valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]--L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[$CH_3OC(O)$]∅, R^4 = H, A = CO, n = 1

K micšanému roztoku 17,54 g (47,8 mmol) zlúčeniny pripravenej postupom podľa príkladu 3d, 8,6 g (47,8 mmol) produktu z príkladu 84a a 12,86 g (95,3 mmol) hydroxybenzotriazolu v 400 ml suchého tetrahydrofuránu sa pod dusíkom pri teplote 0 °C pridá 10,27 g (53,6 mmol) 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimidhydrochloridu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C, potom nechá zohriať na izbovú teplotu a cez noc sa mieša. Tetrahydrofurán sa odparí vo vákuu a olejovitý odparok sa rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Získa sa 24,45 g surového produktu vo forme suchej bielej penovitej látky, z ktorej sa po vyčistení flash chromatografiou (chloroform - metanol 97 : 3)

získa vo výťažku 79 % zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,62 a 5,80 (Col A; voda - acetonitril 55 : 45; FR= = 3,0).

c. 3(RS)-(4-metoxykarbonylfenyl)karbonyl-L-valyl-N--[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1= $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3= 4--[$CH_3OC(O)$] ∅, R^4 = H, A = CO, n = 1

Produkt z príkladu 84b sa oxiduje spôsobom podľa príkladu 31c. Po vyčistení flash chromatografiou (chloroform - metanol 98 : 2) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 69 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,51 a 6,82 (Col A; voda - acetonitril 55 : 45; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{25}H_{32}F_3N_3O_6.0,5H_2O$
vypočítané: 55,96 % C, 6,19 % H, 7,83 % N;
zistené: 55,90 % C, 6,30 % H, 7,93 % N.

d. 3(RS)-(4-metoxykarbonylfenyl)karbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 4-(CH_3OCO) ∅, R^4 = H, A = CO, n = 1

V nasledujúcej časti je opísaná výhodná metóda prípravy zlúčeniny uvedenej v názve, pri ktorej sa používa oxidácia, ktorú opísali D.B. Dess a J. C. Martin, J. Org. Chem., 48, 4155 - 4156 (1983).

K miešanému roztoku 6,76 g (15,96 mmol) Dess--Martinovho perjodidanu a 6,49 g (12,25 mmol) produktu pripraveného postupom podľa príkladu 84b v 80 ml suchého dichlórmetánu sa pod dusíkom pridá 1,82 g (1,23 ml; 15,96 mmol) kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote, potom sa k nej pridá 30 ml dietyléteru a zmes sa vyleje do vodného roztoku nasýteného hydrogénuhličitanom sodným a tiosíranom sodným (17,63 g; 111,51 mmol). Po pätnásťminútovom miešaní sa organická vrstva oddelí, premyje sa nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí. Získa sa 6,42 g (99,4 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bielej penovitej látky.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,67 a 0,76 (metanol - chloroform 3 : 97).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,64 a 6,84 (Col A; voda - acetonitril 60 : 40; FR = = 2,0).

Príklad 85
3(RS)-(4-hydroxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-fenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ∅CH_2, R^3= 4-[HOC(O)] ∅, R^4 = H, A = NHCO, n = 1

Analogickým spôsobom ako v príklade 14 sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 76f prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve, ktorá sa izoluje flash chromatografiou (gradientová elúcia zmesami metanolu a dichlórmetánu v pomeroch od 4 : 96 do 10 : 90) vo výťažku 48 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,52 a 8,12 (Col A; acetonitril - voda 35 : 65; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{28}H_{31}F_3N_4O_6.H_2O$
vypočítané: 56,56 % C, 5,59 % H, 9,42 % N;
zistené: 56,58 % C, 5,59 % H, 9,22 % N.

Príklad 86
3(RS)-(4-metoxykarbonylfenyl)metoxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2$-CH-, R^3 = 4-[$CH_3OC(O)$] ∅CH_2-, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

a. (4-metoxykarbonylfenyl)metyl-4-nitrofenylkarbonát

Pracuje sa postupom opísaným v príklade 7a s tým rozdielom, že sa neuskutočňuje premývanie pufrom s pH 7,0. Týmto spôsobom sa metyl-4-hydroxy-metylbenzoát prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve, ktorá sa izoluje trituráciou s hexánom a po premytí zmesou rovnakých dielov hexánu a etylacetátu a po vysušení vo vákuu rezultuje vo výťažku 50 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,75 (etylacetát - hexán 1: 1).

b. 2(RS),3(SR)-(4-metoxykarbonylfenyl)metoxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)$-CH_3, R^2 = $(CH_3)_2CH$, R^3= 4-[$CH_3OC(O)$] ∅CH_2, R^4 = = H, A = OCO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 7b sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 3d nechá reagovať s produktom z príkladu 86a pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa po vyčistení flash chromatografiou (acetón - hexán 2 : 3) izoluje vo výťažku 48 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,63 a 0,68 (metanol - chloroform 1 : 9).
Analýza: pre $C_{26}H_{36}F_3N_3O_7$
vypočítané: 55,81 % C, 6,48 % H, 7,51 % N;
zistené: 55,54 % C, 6,39 % H, 7,29 % N.

c. 3(RS)-(4-metoxykarbonylfenyl)metoxykarbonyl-L--valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L--prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3= 4-[$CH_3OC(O)$] ∅CH_2, R^4 = H, A = = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 86b sa analogickým spôsobom ako v príklade 33c podrobí oxidácii. Po vyčistení preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (etylacetát - dietyléter 3 : 2) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 10 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,32 a 6,44 (voda - acetonitril 1 : 1; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{26}H_{34}F_3N_3O_7.0,65H_2O$
vypočítané: 54,86 % C, 6,25 % H, 7,38 % N;
zistené: 54,87 % C, 6,25 % H, 7,05 % N.

Príklad 87
3(RS)-[E-3-(4-etoxykarbonylfenyl)-1-oxoprop-2-enyl]--L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L--prolínamid [vzorec Ib, R^1= $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3= E-4-[$CH_3CH_2OC(O)$]∅CH=CH, R^4 = H, A = CO, n = 1]

a. Etyl-4-formylbenzoát

Zmes 25 g kyseliny 4-formylbenzoovej, 2 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a 19,5 ml etanolu sa v 100 ml 1,2-dichlóretánu 5 dní mierne vari pod spätným chladičom. Rozpúšťadlo sa odparí, k zvyšku sa pridá dietyléter, éterový roztok sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí. Destiláciou odparku v "golierovej banke" sa získa 20,1 g (68 %) esteru uvedeného v názve, vo forme čírej kvapaliny s teplotou varu pri 145 až 150 °C/2900 Pa.

b. Kyselina E-(4-etoxykarbonyl)benzénpropénová

Zmes 8,9 g produktu z príkladu 87a, 10,4 g kyseliny malónovej a 1 ml piperidínu sa v 25 ml pyridínu 3 hodiny zahrieva v parnom kúpeli. Zvyšok po odparení rozpúšťadla sa rozmieša v 200 ml vody a hodnota pH sa kyselinou octovou upraví na 6. Vylúčená zrazenina sa zhromaždí a vysuší sa na vzduchu. Tento materiál poskytne kryštalizáciou z etanolu 10,1 g (92 %) kyseliny uvedenej v názve, vo forme žiarivobielych kryštálov s teplotou topenia 220,5 až 221 °C.

c. 2(RS),3(SR)-[E-3-(4-etoxykarbonylfenyl)-1-oxoprop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = E-[4-$CH_3CH_2OC(O)$]ØCH=CH, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 32a sa zlúčenina pripravená postupom podľa príkladu 3d nechá reagovať s produktom z príkladu 87b. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa izoluje vo výťažku 88 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,14 a 0,18 (metanol - dichlórmetán 5 : 95).

d. 3(RS)-[E-3-(4-etoxykarbonylfenyl)-1-oxoprop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = E-[4-$CH_3CH_2OC(O)$]ØCH=CH, R^4 = = H, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 87c sa oxiduje postupom podľa príkladu 61c. Po vyčistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 2 : 98) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 65 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,23 (metanol - dichlórmetán 5 : 95).
Analýza: pre $C_{28}H_{36}F_3N_3O_6$
vypočítané: 59,25 % C, 6,39 % H, 7,40 % N;
zistené: 59,14 % C, 6,75 % H, 7,21 % N.

Príklad 88

3(RS)-(2-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 2-[$CH_3CH_2OC(O)$]Ø, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-(2-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 2-[$CH_3CH_2OC(O)$]Ø, R^4 = H, A = = NHCO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 15a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 3d nechá reagovať s etyl-2-izokyanatobenzoátom. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá po vyčistení flash chromatografiou (etylacetát - hexán 60 : 40) izoluje vo výťažku 66 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,48 a 0,57 (metanol - chloroform 5 : 95).

b. 3(RS)-(2-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 2-[CH_3CH_2OCO]Ø, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Používa sa modifikovaný postup opísaný v príklade 54b. Reakcia sa uskutočňuje pri použití 1 ekvivalentu produktu z príkladu 88a, 2 ekvivalentov chloridu kyseliny šťavelovej a 4 ekvivalentov dimetylsulfoxidu, pričom tieto látky sa pridávajú k reakčnej zmesi ochladenej na -45 °C, potom sa k výslednej zmesi namiesto diizopropyletylamínu pridá pri teplote -20 °C trietylamín. Reakčná zmes sa spracúva premytím 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, 10 % vodným roztokom chlórnanu sodného a roztokom chloridu sodného). Zlúčenina uvedená v názve sa získa po vyčistení flash chromatografiou (dietyléter - hexán 4 : 1) vo výťažku 74 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,95 a 10,46 (Col A; acetonitril - voda 35 : 65; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{26}H_{35}F_3N_4O_6.0,75H_2O$
vypočítané: 54,78 % C, 6,45 % H, 9,83 % N;
zistené: 54,73 % C, 6,34 % H, 9,51 % N.

Príklad 89

3(RS)-4-[(4-nitrofenyl)sulfónaminokarbonyl]fenylkarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3= 4-[(4-NO_2Ø)S-(O_2)NHCO]Ø, R^4 = = H, A = CO, n = 1]

K miešanému roztoku 0,5 g (0,97 mmol) produktu z príkladu 79, 0,12 g (0,97 mmol) 4-dimetylaminopyridínu, 0,22 g (0,97 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu a 30 ml suchého dichlórmetánu sa pri izbovej teplote pod dusíkom pridá 0,196 g (0,97 mmol) 4-nitrobenzénsulfónamidu. Výsledná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote a potom sa prefiltruje. Filtrát sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší sa síranom horečnatým a po filtrácii sa zahustí vo vákuu na žlto zafarbený zvyšok, ktorý po vyčistení flash chromatografiou (chloroform - metanol - kyselina octová 90 : 9,8 : 0,2) poskytne 0,29 g (43 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_r = 4,26 a 8,42 (Col A; voda - acetonitril 4 : 1; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{30}H_{34}F_3N_5O_9.H_2O$
vypočítané: 50,34 % C, 5,06 % H, 9,78 % N;
zistené: 50,03 % C, 4,92 % H, 9,43 % N.

Príklad 90

Benzylester 3(RS)-benzyloxykarbonyl-L-glutamyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamidu [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = -$(CH_2)_2C(O)$-OCH_2Ø-, R^3 = ØCH_2-, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

a. 2(RS),3(SR)-benzyloxykarbonyl-L-glutamyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_2)_2$-$C(O)OCH_2$Ø-, R^3 = ØCH_2-, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 84b sa benzylester kyseliny benzyloxykarbonylglutamovej nechá reagovať s materiálom pripraveným podľa príkladu 2b pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa po vyčistení flash chromatografiou (gradientová elúcia od zmesi hexánu a dietyléteru v pomere 1 : 3 k čistému dietyléteru) izoluje vo výťažku 64 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,61 (dietyléter).

b. Benzylester 3(RS)-benzyloxykarbonyl-L-glutamyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamidu [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_2)_2$-$C(O)OCH_2$Ø-, R^3= ØCH_2-, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Produkt z príkladu 90a sa oxiduje spôsobom podľa príkladu 54b. Po vyčistení flash chromatografiou (gradientová elúcia zmesami hexánu a dietyléteru v pomeroch od 2 : 8 do 1 : 9) sa žiadaný produkt izoluje

vo výťažku 30 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,12 a 8,48 (Col A; acetonitril - voda 1 : 1; FR = = 3,0).
Analýza: pre $C_{31}H_{36}F_3N_3O_7.2H_2O$
vypočítané: 56,78 % C, 6,15 % H, 6,41 % N;
zistené: 56,98 % C, 5,74 % H, 6,12 % N.

Príklad 92
3(RS)-(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-fenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamidu [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ø, R^3 = 4-[CH_3CH_2O-C(O)] ø, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]
a. 2(RS),3(SR)-benzyloxykarbonyl-L-fenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamidu [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ø, R^3= øCH_2-, R^4 = H, A = OCO, n = 1]
Analogickým spôsobom ako v príklade 50a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 76b nechá reagovať s benzyloxykarbonyl-L-fenylglycínom pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa po vyčistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 5 : 95) získa vo výťažku 95 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,13 a 0,19 (metanol - dichlórmetán 5 : 95).

b. 2(RS),3(SR)-L-fenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamidu [vzorec IVb, R^1 = = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ø, R^4 = H, n = 1]
Analogickým spôsobom ako v príklade 2b sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 92a prevedie v 100 % výťažku na zlúčeninu uvedenú v názve.

c. 2(RS),3(SR)-(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl--L-fenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamidu [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ø, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$] ø, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]
Analogickým spôsobom ako v príklade 15a sa zlúčenina pripravená postupom podľa príkladu 92b nechá reagovať so 4-etoxykarbonylizokyanátom, čím sa vo výťažku 86 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,24 a 0,27 (metanol - dietyléter 1 : 99).

d. 3(RS)-(4-etoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl-L-fenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ø, R^3= 4-[$CH_3CH_2OC(O)$]ø, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]
Produkt z príkladu 92c sa oxiduje postupom podľa príkladu 31c. Po vyčistení flash chromatografiou (gradientová elúcia od dietyléteru do zmesi acetonitrilu a dietyléteru v pomere 1 : 99) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 82 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 8,88 a 10,82 (Col A; acetonitril - voda 45 : 55; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{29}H_{33}F_3N_4O_6.O,64H_2O$
vypočítané: 56,77 % C, 5,80 % H, 8,75 % N;
zistené: 56,62 % C, 5,78 % H, 8,78 % N.

Príklad 93
3(RS)-benzyloxykarbonyl-L-[5-(fenylsulfonylamino)-glutamyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L--prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = ø$S(O_2)NHC(O)(CH_2)_2$, R^3 = øCH_2, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

a. 3(RS)-benzyloxykarbonyl-L-glutamyl-N-[3-(1,1,1--trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1= $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $HOCO(CH_2)_2$, R^3 = øCH_2, R^4 = H, A = OCO, n = 1]
Zlúčenina pripravená postupom podľa príkladu 90b sa spôsobom podľa príkladu 14 prevedie na zlúčeninu uvedenmú v názve.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,27 (metanol - chloroform - kyselina octová 2,5 : : 95 : 0,1)

b. 3(RS)-benzyloxykarbonyl-L-[5-(fenylsulfonylamino)glutamyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1= $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = ø$S(O_2)NHC(O)(CH_2)_2$, R^3 = øCH_2-, R^4 = H, A = = OCO, n = 1]
Analogickým spôsobom ako v príklade 77b sa zlúčenina pripravená postupom podľa príkladu 93a nechá reagovať s benzénsulfónamidom pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá po vyčistení flash chromatografiou (gradientová elúcia zmesami metanolu a dietyléteru v pomere od 2,5 : 97,5 do 5 : 95) rezultuje vo výťažku 40 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 7,38 a 10,35 (Col A; voda - acetonitril 65 : 35; FR = 2,5).
Analýza: pre $C_{30}H_{35}F_3N_4O_8S.1,5H_2O$
vypočítané: 51,79 % C, 5,51 % H, 8,19 % N;
zistené: 51,70 % C, 5,24 % H, 7,89 % N.

Príklad 94
3(RS)-[4-(fenylsulfonylaminokarbonyl)fenylkarbonyl]--L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[ø$S(O_2)NHC(O)$]ø, R^4 = H, A = = CO, n = 1]
Analogickým spôsobom ako v príklade 89 sa zlúčenina pripravená postupom podľa príkladu 79 nechá reagovať s benzénsulfónamidom. Po vyčistení flash chromatografiou (etylacetát - dietyléter - kyselina octová 25 : 74,9 : 0,1) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 33 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 3,71 a 5,65 (Col A; voda - acetonitril 3 : 1; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{30}H_{35}F_3N_4O_7S.1,25H_2O$
vypočítané: 53,36 % C, 5,59 % H, 8,29 % N;
zistené: 53,75 % C, 5,64 % H, 7,72 % N.

Príklad 95
3(RS)-[4-[(4-brómfenyl)sulfonylaminokarbonyl]fenylkarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1= $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[(4-Brø)S-$(O_2)NHC(O)$] ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]
a. 4-brómbenzénsulfónamid
Analogickým spôsobom ako v príklade 77a sa 10,0 g (39,6 mmol) 4-brómbenzénsulfonylchloridu prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve, ktorá rezultuje vo výťažku 8,45 g (92 %) vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 163 až 165 °C.

b. 3(RS)-[4-[(4-brómfenyl)sulfonylaminokarbonyl]fenylkarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2--oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1= $CH(CH_3)$-CH_3, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[(4-Brø)$S(O_2)NHC(O)$] ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 89 sa zlúčenina pripravená postupom podľa príkladu 79 nechá reagovať s produktom z príkladu 95a pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa po prekryštalovaní zo zmesi hexánu a dietyléteru získa vo výťažku 50 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,25 a 7,84 (Col A; voda - acetonitril 77,5 : 22,5; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{30}H_{34}BrF_3N_4O_7S.O,75H_2O$
vypočítané: 48,36 % C, 4,80 % H, 7,52 % N;
zistené: 48,61 % C, 4,89 % H, 7,18 % N.

Príklad 96
3(RS)-4-(1-naftylsulfonylamino)-1,4-dioxobutyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1= $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3= 1-naftyl-$S(O_2)NHC(O)(CH_2)_2$, R^4 = H, A = CO, n = = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 89 sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 14 nechá reagovať s 1-naftalénsulfónamidom pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá po vyčistení flash chromatografiou (metanol - chloroform 5 : 95) rezultuje vo výťažku 46 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,09 a 6,57 (Col A; voda - acetonitril 60 : 40; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{30}H_{37}F_3N_4O_7S.O,5H_2O$
vypočítané: 54,29 % C, 5,77 % H, 8,44 % N;
zistené: 54,33 % C, 6,01 % H, 8,09 % N.

Príklad 97
3(RS)-[2-(4-aminokarbonylfenoxy)-1-oxoetyl]-L-valyl--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = = 4-$[H_2NC(O)]\varnothing OCH_2$, R^4 = H, A = CO, n = 1]
a. Metylester kyseliny 4-aminokarbonylfenoxyoctovej

Zmes 3,43 g p-hydroxybenzamidu, 2,37 ml metylbrómacetátu a 3,45 g uhličitanu draselného sa v 25 ml dimetylformamidu 12 hodín mieša. Reakčná zmes sa zriedi 150 ml vody, pevný materiál sa odfiltruje a po premytí vodou sa vysuší na vzduchu. Po kryštalizácii z etanolu sa získa 3,3 g (63 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bielych kryštálov.

b. Kyselina 4-aminokarbonylfenoxyoctová

Zmes 3,3 g produktu z príkladu 97a a 30 ml 0,5N hydroxidu sodného sa 3 hodiny mieša. Reakčný roztok sa prefiltruje a filtrát sa 1N kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 1. Pevný materiál sa odfiltruje a vysuší sa na vzduchu. Získa sa 3,0 g (97 %) kyseliny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku s teplotou topenia pri 255 až 256 °C.

c. 2(RS),3(SR)-[2-(4-aminokarbonylfenoxy)-1-oxoetyl]--L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]--L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3= 4-$[H_2NC(O)]\varnothing OCH_2$, R^4 = H, A = = CO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 32a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 5d nechá reagovať s materiálom pripraveným podľa príkladu 97b. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa izoluje vo výťažku 33 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,27 a 0,31 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).

d. 3(RS)-[2-(4-aminokarbonylfenoxy)-1-oxoetyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2= $(CH_3)_2CH$-, R^3= 4-$[H_2NC(O)]\varnothing OCH_2$, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 97c sa oxiduje spôsobom opísaným v príklade 61c. Po vyčistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 4 : 96) sa vo výťažku 35 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,37 (metanol - chloroform 1 : 9).
Analýza: pre $C_{25}H_{33}F_3N_4O_6.1,5H_2O$
vypočítané: 52,72 % C, 6,37 % H, 9,83 % N;
zistené: 52,78 % C, 6,03 % H, 9,65 % N.

Príklad 98
3(RS)-(4-hydroxykarbonylfenyl)metoxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2$-CH-, R^3 = 4-$[HOC(O)]\varnothing OCH_2$, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 14 sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 86c prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve, ktorá sa izoluje preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (metanol - chloroform 15 : 85) vo výťažku 45 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 2,37 a 3,02 (Col A; voda - acetonitril 60 : 40; FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{25}H_{32}F_3N_3O_7.2H_2O$
vypočítané: 51,31 % C, 6,26 % H, 7,25 % N;
zistené: 51,75 % C, 5,63 % H, 7,15 % N.

Príklad 99
3(RS)-[4-[4-(2-amino-2-oxoetyl)fenoxy]-1-oxobutyl]--L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L--prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-$[H_2NC(O)CH_2]\varnothing O(CH_2)_3$, R^4 = = H, A = CO, n = 1]
a. Etylester kyseliny 4-(4-aminokarbonylfenoxy)butánovej

Zmes 3,8 g p-hydroxyfenylacetamidu, 3,6 ml etyl--4-brómbutyrátu a 3,45 g uhličitanu draselného sa v 30 ml dimetylformamidu 12 hodín mieša. Reakčná zmes sa zriedi 100 ml vody, pevný materiál sa odfiltruje a vysuší sa na vzduchu. Kryštalizáciou tohto materiálu z etanolu sa získajú 4 g (60 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 144,5 až 145,5 °C.

b. Kyselina 4-(4-aminokarbonylfenoxy)butánová

Zmes 3,97 g produktu z príkladu 99a a 20 ml 1N hydroxidu sodného sa pri izbovej teplote cez noc mieša. Reakčný roztok sa prefiltruje a okyslí sa 1N kyselinou chlorovodíkovou. Pevný produkt sa odfiltruje a vysuší sa vo vysokom vákuu. Získajú sa 3 g (82 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku s teplotou topenia 162,5 až 164 °C.

c. 2(RS),3(SR)-[4-[4-(2-amino-2-oxoetyl)fenoxy]-1--oxobutyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4--metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-$[H_2NC(O)CH_2]\varnothing O(CH_2)_3$, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 32a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 5d nechá reagovať s produktom z príkladu 99b. Vo výťažku 71 % sa izoluje zlúčenina uvedená v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,28 a 0,31 (metanol - chloroform 1 : 9).

d. 3(RS)-[4-[4-(2-amino-2-oxoetyl)fenoxy]-1-oxobutyl]--L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L--prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2$-CH-, R^3 = 4-[$H_2NC(O)CH_2$]øO$(CH_2)_3$, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 99c sa oxiduje spôsobom opísaným v príklade 61c. Po vyčistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 4 : 96) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 32 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 2,11 a 3,01 (Col B; voda - acetonitril - tetrahydrofurán - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{28}H_{39}F_3N_4O_6.5H_2O$
vypočítané: 56,65 % C, 6,79 % H, 9,43 % N;
zistené: 56,83 % C, 6,98 % H, 9,24 % N.

Príklad 100
3(RS)-E-[3-[4-hydroxykarbonylfenyl]-1-oxoprop-2--enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = E-4-[HOC(O)øCH=CH-, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 14 sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 87d prevedie vo výťažku 88 % na zlúčeninu uvedenú v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 2,6 a 3,4 (Col B; voda - acetonitril - tetrahydrofurán - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1, FR = 1,5).
Analýza: pre $C26H_{32}F_3N_3O_6.0,35H_2O$
vypočítané: 57,21 % C, 6,03 % H, 7,96 % N;
zistené: 57,40 % C, 6,40 % H, 7,38 % N.

Príklad 101
3(RS)-[2-(4-etoxykarbonylfenoxy)-1-oxoetyl]-L-valyl--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$]øOCH_2, R^4 = H, A = CO, n = 1]
a. Etyl-4-[2-oxo-2-(benzyloxy)etoxy]benzoát

Zmes 4,98 g etyl-p-hydroxybenzoátu, 4,75 ml benzyl-brómacetátu a 4,14 g uhličitanu draselného sa v 30 ml dimetylformamidu 15 hodín mieša. Reakčná zmes sa zriedi 200 ml vody a extrahuje sa zmesou rovnakých dielov éteru a hexánu. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným a po filtrácii sa odparia. Získa sa 9,3 g (99 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme ťažkého oleja.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f= 0,71 (dietyléter - hexán 1 : 1).

b. Etyl-4-(2-hydroxy-2-oxoetoxy)benzoát

Roztok 2,0 g produktu z príkladu 101a v 50 ml etanolu sa v prítomnosti 200 mg 10 % paladia na uhlí hydrogenuje pri tlaku vodíka 170 kPa. Po 20 minútach, keď sa reakcia skončí, sa reakčná zmes prefiltruje cez vrstvu kremeliny a filtrát sa zahustí vo vákuu. Zvyšok poskytne po kryštalizácii zo zmesi metyl-terc.butyléteru a hexánu 900 mg (63 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme jemných bielych ihličtovitých kryštálov s teplotou topenia 129 až 130 °C.

c. 2(RS),3(SR)-[2-(4-etoxykarbonylfenoxy)-1-oxoetyl]--L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]--L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$]øOCH_2, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 32a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 5d nechá reagovať s produktom z príkladu 101b. Vo výťažku 92 % sa izoluje zlúčenina uvedená v názve.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,47 a 0,53 (metanol - dichlórmetán 1 : 9).

d. 3(RS)-[2-(4-etoxykarbonylfenoxy)-1-oxoetyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2$-CH-, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$]øOCH_2, R^4 = H, A = = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 101c sa oxiduje spôsobom podľa príkladu 61c. Po vyčistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 2 : 98) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 41 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,37 (metanol - chloroform 1 : 9).
Analýza: pre $C_{27}H_{36}F_3N_3O_7$
vypočítané: 56,74 % C, 6,35 % H, 7,35 % N;
zistené: 56,40 % C, 6,50 % H, 7,12 % N.

Príklad 102
3(RS)-[3-(4-etoxykarbonylfenyl)-1-oxopropyl]-L-valyl--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$]ø$(CH_2)_2$-, R^4 = H, A = CO, n = = 1]
a. Kyselina 4-etoxykarbonylbenzénpropánová

Roztok 4,9 g kyseliny 4-etoxykarbonylškoricovej v 120 ml etanolu sa v prítomnosti 485 mg ródia na uhlí 21 hodín hydrogenuje pri atmosférickom tlaku. Reakčný roztok sa prefiltruje, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa kryštalizuje z cyklohexánu. Získa sa 2,23 g (46 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 108,5 až 110,5 °C.

b. 2(RS),3(SR)-[3-(4-etoxykarbonylfenyl)-1-oxopropyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)$-CH_3, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$]ø-$(CH_2)_2$-, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Analogickým spôsobom ako v príklade 32a sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 5d nechá reagovať s produktom z príkladu 102a. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa po vyčistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 4 : 96) izoluje vo výťažku 83 %.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,33 a 0,38 (metanol - dichlórmetán 5 : 95).

c. 3(RS)-[3-(4-etoxykarbonylfenyl)-1-oxopropyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2$-CH-, R^3 = 4-[$CH_3CH_2OC(O)$]ø$(CH_2)_2$-, R^4 = H, A = = CO, n = 1]

Produkt z príkladu 102b sa oxiduje spôsobom podľa príkladu 84d. Vo výťažku 97 % sa získa zlúčenina uvedená v názve.
Analýza: pre $C_{28}H_{38}F_3N_3O_6.0,65H_2O$
vypočítané: 57,85 % C, 6,81 % H, 7,23 % N;
zistené: 57,89 % C, 6,83 % H, 6,98 % N.

Príklad 103
3(RS)-4-hydroxybenzoyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4--metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = CH-$(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-(HO)ø, R^4 = H, A = = CO, n = 1]
a. 2(RS),3(SR)-4-hydroxybenzoyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1--trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4--(HO)ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]
Analogickým spôsobom ako v príklade 84b sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 5d nechá reagovať s kyselinou 4-hydroxybenzoovou. Po vyčistení flash chromatografiou (etylacetát - dietyléter 15 : 85) sa vo výťažku 65 % izoluje zlúčenina uvedená v názve.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,43 (etylacetát - dietyléter 15 : 85).
Analýza: pre $C_{23}H_{32}F_3N_3O_5.0,6H_2O$
vypočítané: 55,43 % C, 6,71 % H, 8,43 % N;
zistené: 55,76 % C, 6,62 % H, 8,03 % N.

b. 3(RS)-4-hydroxybenzoyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-(HO)ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]
Produkt z príkladu 103a sa oxiduje spôsobom podľa príkladu 33c s nasledujúcou modifikáciou spracovania reakčnej zmesi.
Surový zvyšok sa rozpustí v metanole a roztok sa pri izbovej teplote 16 hodín mieša s 5 ml vodného uhličitanu draselného. Zmes sa čiastočne zahustí vo vákuu, okyslí sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa etylacetátom. Etylacetátový roztok sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí. Zvyšok poskytne po vyčistení flash chromatografiou (etylacetát - dietyléter 1 : 9) zlúčeninu uvedenú v názve, vo výťažku 38 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 3,54 a 4,92 (Col A; acetonitril - voda 35 : 65; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{23}H_{30}F_3N_3O_5.1,2H_2O$
vypočítané: 54,47 % C, 6,44 % H, 6,29 % N;
zistené: 54,83 % C, 6,49 % H, 7,89 % N.

Príklad 104
3(RS)-[4-[(4-chlórfenyl)sulfonylaminokarbonyl]fenylkarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[4-(Clø)$S(O_2)$NHC(O)]ø-, R^4 = = H, A = CO, n = 1]
Analogickým spôsobom ako v príklade 77b sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 79 nechá reagovať s 4-chlórbenzénsulfónamidom pri vzniku zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá po vyčistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 3 : 97) rezultuje vo výťažku 66 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,26 a 6,07 (Col A; voda - acetonitril - tetrahydrofurán - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1).
Analýza: pre $C_{30}H_{34}ClF_3N_4O_7S.0,9H_2O$
vypočítané: 51,23 % C, 5,13 % H, 7,60 % N;
zistené: 51,23 % C, 5,11 % H, 7,96 % N.
Príklad 105
3(RS)-[3-(4-hydroxykarbonylfenyl)-1-oxopropyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[HOC(O)]ø$(CH_2)_2$-, R^4 = H, A = CO, n = 1]
Analogickým spôsobom ako v príklade 14 sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 102c prevedie vo výťažku 81 % na zlúčeninu uvedenú v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 2,6 a 3,4 (Col B; voda - acetonitril - tetrahydrofurán - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1)
Analýza: pre $C_{26}H_{34}F_3N_3O_6$
vypočítané: 57,66 % C, 6,33 % H, 7,76 % N;
zistené: 56,98 % C, 6,49 % H, 7,35 % N.

Príklad 106
3(RS)-[3-[4-[(4-chlórfenyl)sulfonylaminokarbonyl]fenyl]-1-oxopropyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl--2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[(4-Clø)$S(O_2)$NH-C(O)]ø$(CH_2)_2$-, R^4 = H, A = CO, n = 1]
Analogickým spôsobom ako v príklade 77b sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 105 nechá reagovať so 4-chlór-benzénsulfónamidom. Po vyčistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 5 : 95) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 90 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 3,96 a 5,73 (Col B; voda - acetonitril, tetrahydrofurán - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1; FR = = 3,0).
Analýza: pre $C_{32}H_{38}ClF_3N_4O_7S.1,7H_2O$
vypočítané: 51,53 % C, 5,59 % H, 7,51 % N;
zistené: 51,72 % C, 5,40 % H, 7,24 % N.

Príklad 107
3(RS)-E-[3-[4-[(4-chlórfenyl)sulfonylaminokarbonyl]-fenyl]-1-oxoprop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór--4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = E-[4-[(4--Clø)$S(O_2)$NHC(O)]øCH=CH, R^4 = H, A = CO, n = = 1]
Analogickým spôsobom ako v príklade 77b sa materiál pripravený postupom podľa príkladu 100 nechá reagovať so 4-chlór-benzénsulfónamidom. Po vyčistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 5 : 95) sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 97 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,73 a 6,68 (Col B; voda - acetonitril - tetrahydrofurán - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1; FR = = 3,0).
Analýza: pre $C_{32}H_{36}ClF_3N_4O_7S.1,7H_2O$
vypočítané: 51,67 % C, 5,33 % H, 7,53 % N;
zistené: 51,72 % C, 5,40 % H, 7,24 % N.

Príklad 108
3(RS)-[1-[4-[[(4-brómfenyl)sulfonyl](benzyl)aminokarbonyl]fenyl]-1-oxometyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[4-(4-Brø)$S(O_2)N(CH_2ø)C(O)$]ø-, R^4 = H, A = CO, n =1]
a. 4-bróm-N-(benzyl)benzénsulfónamid
K roztoku 5,36 g (50 mmol) benzylamínu a 400 ml pyridínu sa pri miešaní pod dusíkom pri izbovej teplote pridá 14,05 g (55 mmol) 4-brómbenzénsulfonylchloridu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša a potom sa vyleje do 800 ml vody s ľadom. Vylúčená žltá zrazenina sa odfiltruje a prekryštaluje sa z vodného etanolu. Získa sa 9,44 g (53 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme špinavo bielych ihličkovitých kryštálov s teplotou topenia 116 až 117 °C.

Analýza: pre $C_{13}H_{12}BrNO_2S$
vypočítané: 47,87 % C, 3,71 % H, 4,29 % N;
zistené: 48,02 % C, 3,78 % H, 4,25 % N.

b. 1,1-dimetyletyl-[[(4-brómfenyl)sulfonyl](benzyl)aminokarbonyl]benzoát

K roztoku 4,4 g (13,49 mmol) produktu z príkladu 108a v 150 ml dichlórmetánu sa pri miešaní pri izbovej teplote pridá 1,81 g (14,84 mmol) 4-dimetylaminopyridínu. K výslednému roztoku sa postupne pridá 2,84 g (14,84 mmol) 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydrochloridu a 3,0 g (13,49 mmol) monoterc.butylesteru kyseliny téreftalovej, reakčná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote a potom sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, roztok sa premyje 20 % vodným roztokom kyseliny citrónovej, roztokom chloridu sodného a vodou, vysuší sa síranom horečnatým a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Olejovitý odparok sa rozpustí v teplom etanole a roztok sa nechá schladiť. Vylúčené biele kryštály sa odfiltrujú a po premytí studeným etanolom sa vysušia vo vysokom vákuu. Získa sa 5,72 g (80 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 120 až 122 °C.
Analýza: pre $C_{25}H_{24}BrNO_5S$
vypočítané: 56,61 % C, 4,56 % H, 2,64 % N;
zistené: 56,84 % C, 4,68 % H, 2,60 % N.

c. Kyselina [4-[[(4-brómfenyl)sulfonyl](benzyl)aminokarbonyl]benzoová

Do 50 ml kyseliny trifluóroctovej sa pri teplote 0 °C pridá 5,30 g (10 mmol) produktu z príkladu 108b, ktorý sa okamžite po pridaní rozpustí. Približne po 10 minútach sa začne vylučovať biela zrazenina. V miešaní sa pokračuje ešte 0,5 hodiny, potom sa zmes prefiltruje, odfiltrovaný pevný materiál sa premyje vodou a prekryštaluje sa z horúceho absolútneho etanolu. Získa sa 4,0 g (84 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku s teplotou topenia 193 až 194 °C.

d. 2(RS),3(SR)-[1-[4-[[(4-brómfenyl)sulfonyl](benzyl)-aminokarbonyl]fenyl]-1-oxometyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1--trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = = 4-[[(4-Brø)$S(O_2)$(øCH$_2$)NCO)]ø-, R^4 = H, A = CO, n = 1]

K roztoku 1,0 g (2,1 mmol) produktu z príkladu 108c, 0,85 g (2,3 mmol) materiálu pripraveného postupom podľa príkladu 5d a 0,28 g hydroxybenzotriazolu v suchom tetrahydrofuráne sa pri miešaní pri teplote 0 °C pod dusíkom pridá 0,44 g (2,3 mmol) 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydrochloridu. Reakčná zmes sa 15 minút mieša pri teplote 0 °C, potom sa nechá zohriať na izbovú teplotu a mieša sa 4 hodiny. Tetrahydrofurán sa odparí vo vákuu a hnedkastý zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a po filtrácii sa zahustí vo vákuu na zvyšok s hmotnosťou 1,6 g. Časť tohto zvyšku, s hmotnosťou 1,27 g, poskytne po prekryštalovaní zo zmesi metyl-terc.butyléteru a hexánu 0,64 g (celkový výťažok 49 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f= 0,59 a 0,64 (chloroform - metanol 95 : 5).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R= 14,34 a 15,26 (Col B; voda - acetonitril - tetrahydrofurán-kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1; FR = 3,0).

e. 3(RS)-[1-[4-[[(4-brómfenyl)sulfonyl](benzyl)aminokarbotyl]fenyl]-1-oxometyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1= $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[[(4-Brø)$S(O_2)N(CH_2ø)C(O)$]ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

K miešanej zmesi 1,54 g (3,63 mmol) Dess-Martinovho perjodidanu a 10 ml suchého dichlórmetánu sa pod dusíkom pri izbovej teplote pridá roztok 300 mg (0,364 mmol) produktu z príkladu 108d v 2 ml dichlórmetánu. K výslednej zmesi sa pridá 0,41 g (3,63 mmol) kyseliny trifluóroctovej, pričom sa zmes okamžite vyčíri a po 10 minútach sa potom zakalí. V miešaní sa pokračuje ešte cez noc, potom sa pridá 50 ml etylacetátu a výsledná zmes sa vyleje do 100 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného obsahujúceho 4 g tiosíranu sodného. Dvojfázová zmes sa 10 minút intenzívne mieša, potom sa organická vrstva oddelí, premyje sa 100 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Po vysušení odparku vo vysokom vákuu sa získa 0,24 g (80 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,62 a 0,75 (chloroform - metanol 95 : 5).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 14,88 a 21,56 (Col B; voda - acetonitril - tetrahydrofurán - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1; FR = 3,0).
Analýza: pre $C_{37}H_{40}BrF_3N_4O_7.0,25H_2O$
vypočítané: 53,78 % C, 4,94 % H, 6,78 % N;
zistené: 53,84 % C, 4,98 % H, 6,45 % N.

Príklad 110

3S(alebo R)-[4-fenylsulfonylaminokarbonyl)fenylaminokarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2--oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)$-CH_3, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[ø$S(O_2)$-NHC(O)]ø, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Dva diastereoméry z príkladu 58 sa rozdelia strednotlakovou kvapalinovou chromatografiou na kolóne LiChroprep RP-8 (Merck, Size B 40 - 63 µm), pri použití zmesi metanolu a vody (50 : 50) ako elučného činidla. Odoberané frakcie sa analyzujú vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou. Príslušné frakcie sa spoja a lyofilizáciou sa z nich získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,5 (Col B; voda - acetonitril - tetrahydrofurán - - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1; FR = 2,0).

Príklad 111

3S(alebo R)-benzyloxykarbonyl-L-fenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ø, R^3= øCH$_2$-, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Analogickým postupom ako v príklade 61c sa produkt pripravený spôsobom podľa príkladu 92a podrobí oxidácii. Po vyčistení flash chromatografiou (metanol - dichlórmetán 1,5 : 98,5) sa vo výťažku 80 % získa zlúčenina uvedená v názve ako jediný, v podstate čistý izomér.

Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,26 (pentán - metanol - dietyléter 25 : 1 : 99).
Analýza: pre $C_{27}H_{30}F_3N_3O_5$
vypočítané: 60,78 % C, 5,67 % H, 7,88 % N;
zistené: 60,64 % C, 5,85 % H, 7,96 % N.

Príklad 112
3R(alebo S)benzyloxykarbonyl-L-fenylglycyl-N-[3-(1,-1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1= $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = ø, R^3= $øCH_2$-, R^4 = H, A = = OCO, n = 1]

Pri flash chromatografii opísanej v príklade 111 sa vo výťažku 83 % získa zlúčenina uvedená v názve ako druhý v podstate čistý izomér.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,30 (pentán - metanol - dietyléter 25 : 1 : 99).
Analýza: pre $C_{27}H_{30}F_3N_3O_5$
vypočítané: 60,78 % C, 5,67 % H, 7,88 % N;
zistené: 59,43 % C, 5,65 % H, 7,48 % N.

Príklad 113
3R(alebo S)-[4-[(4-brómfenyl)sulfonylaminokarbonyl]-fenylkarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2--oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)$-CH_3, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[4- (Brø)$S(O_2)NHC(O)$]ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

0,5 g (0,7 mmol) produktu z príkladu 95b sa podrobí strednotlakovej kvapalinovej chromatografii na stĺpci LiChroprep RP-8 (Merck, size B 40 - 63 µm), pri použití zmesi metanolu a vody (60 : 40) ako elučného činidla. Odoberané frakcie sa analyzujú vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou. Príslušné frakcie sa spoja a lyofilizujú sa, čím sa z nich získajú dva produkty. Zlúčenina uvedená v názve rezultuje vo výťažku 0,147 g ako v podstate čistý izomér.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 12,38 (Col B; voda - acetonitril - tetrahydrofurán - - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1; FR = 3,0).

Príklad 114
3S(alebo R)-[4-[(4-brómfenyl)sulfonylaminokarbonyl]-fenylkarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2--oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)$-CH_3, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3= 4-[4- (Brø)$S(O_2)NHC(O)$]ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Ďalším produktom získaným pri delení opísanom v príklade 113 je zlúčenina uvedená v názve, ktorá rezultuje vo výťažku 0,65 g, vo forme v podstate čistého izoméru.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 8,44 (Col B; voda - acetonitril - tetrahydrofurán - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1; FR = 3,0).

Príklad 115
3S(alebo R)-[4-[(4-chlórfenyl)sulfonylaminokarbonyl]-fenylkarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2--oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)$-CH_3, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[4-(Clø)$S(O_2)NHC(O)$]ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

544,8 mg materiálu pripraveného postupom opísaným v príklade 104 sa rozpustí v zmesi vody, acetonitrilu a tetrahydrofuránu (2,2 ml, 3,3 ml a 0,5 ml) a podrobí sa deleniu strednotlakovou kvapalinovou chromatografiou na kolóne Lobar size B LiChroprep RP-8, pri použití zmesi vody, acetonitrilu, tetrahydrofuránu a kyseliny trifluóroctovej v pomere 55 : 32,5 : 12,5 : 0,1 ako elučného činidla.

Po analýze vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou sa príslušné frakcie spoja, zahustia sa vo vákuu a zvyšok sa vysuší vo vysokom vákuu pri teplote 43 °C. Získa sa 255 mg zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme pevnej amorfnej bielej látky.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,76 (Col B; voda - acetonitril - tetrahydrofurán - - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1; FR = 3,0).
Analýza: pre $C_{30}H_{34}ClF_3N_4O_7S.1,3H_2O$
vypočítané: 50,71 % C, 5,19 % H, 7,89 % N;
zistené: 50,88 % C, 4,87 % H, 7,70 % N.

Príklad 116
3R(alebo S)-[4-[(4-chlórfenyl)sulfonylaminokarbonyl]-fenylkarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2--oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)$-CH_3, R^2 = $(CH_3)_2CH$-, R^3 = 4-[4-(Clø)$S(O_2)NHC(O)$]-ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

573,8 mg materiálu pripraveného postupom opísaným v príklade 104 sa rozpustí v zmesi 2 ml vody a 3 ml tetrahydrofuránu a podrobí sa deleniu strednotlakovou kvapalinovou chromatografiou na kolóne Lobar size B LiChroprep RP-8, pri použití zmesi tetrahydrofuránu, vody a kyseliny trifluóroctovej (41 : 59 : 0,1) ako elučného činidla. Po analýze vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou sa príslušné frakcie spoja a lyofilizujú. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, rezultujúca vo výťažku 51,8 mg ako prakticky čistý izomér (podľa vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie 99 : 1).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 8,8 (Col B; voda - acetonitril - tetrahydrofurán - - kyselina trifluóroctová 55 : 32,5 : 12,5 : 0,1; FR = = 3,0).

Príklad 117
3S(alebo R)-benzyloxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1--trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $øCH_2$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

10 g (0,02 mol) materiálu pripraveného postupom podľa prikladu 11 sa flash chromatografiou na 1 kg silikagélu pri použití zmesi dietyléteru a hexánu (80 : : 20) ako elučného činidla rozdelí na individuálne, v podstate opticky čisté izoméry. Príslušné frakcie sa spoja a získa sa z nich 3,17 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme prakticky čistého izoméru.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,65 (Col A; voda - acetonitril 55 : 45, FR = 2,0).
Analýza: pre $C_{24}H_{32}F_3N_3O_5.H_2O$
vypočítané: 55,47 % C, 6,46 % H, 8,08 % N;
zistené: 55,50 % C, 6,77 % H, 7,99 % N.

Príklad 118
3R(alebo S)-benzyloxykarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1= $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3= $øCH_2$, R^4 = H, A = OCO, n = 1]

Pri separácii opísanej v príklade 117 sa po spojení ďalších príslušných frakcií získa 3,67 g zlúčeniny uvedenej v názve. Ide o druhý v podstate čistý izomér.
Analýza: pre $C_{24}H_{32}F_3N_3O_5$
vypočítané: 57,71 % C, 6,46 % H, 8,41 % N;
zistené: 57,61 % C, 6,34 % H, 7,96 % N.

Príklad 119
3S(alebo R)-[(4-karboxyfenyl)aminokarbonyl]-L-valyl-

N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = = 4-(HOOC)ø, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

500 mg produktu pripraveného postupom opísaným v príklade 16 sa podrobí deleniu strednotlakovou kvapalinovou chromatografiou na kolóne Lobar size B LiChroprep RP-8, pri použití zmesi rovnakých dielov metanolu a vody ako elučného činidla. Po analýze vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou sa príslušné frakcie spoja a získa sa z nich 150 mg zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme prakticky čistého izoméru.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,58 (Col A; acetonitril - voda 25 : 75, FR = 2,0).

Príklad 120
3R(alebo S)-[(4-karboxyfenyl)aminokarbonyl]-L-valyl--N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3= 4-(HOOC)ø, R^4 = H, A = NHCO, n = 1]

Spojením ďalších príslušných frakcií pri delení opísanom v príklade 119 sa získa 220 mg zlúčeniny uvedenej v názve, vysoko obohatenej žiadaným izomérom v pomere 90,4 : 9,5 k izoméru opísanému v príklade 119.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 11,09 (Col A; acetonitril - voda 25 : 75, FR = 2,0).

Príklad 121
3(RS)-[4-[(4-chlórfenyl)sulfonylaminokarbonyl]fenylkarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 4-[(4-Clø)$S(O_2)$NHCO]ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Výhodný spôsob konverzie materiálu pripraveného podľa príkladu 5d na zlúčeninu uvedenú v názve spočíva v nasledujúcom postupe.

a. 1,1-dimetyletyl-4-[(4-chlórfenyl)sulfonylaminokarbonyl]benzoát

Päťlitrová trojhrdlová banka s guľatým dnom sa opatrí mechanickým miešadlom a privádzačom dusíka. Do banky sa vopred dajú 2 litre dichlórmetánu, do ktorého sa v uvedenom poradí vnesie 127,5 g (0,574 mol) mono-terc.butylesteru kyseliny tereftalovej, 70,06 g (0,574 mol) 4-dimetylaminopyridínu a 110,04 g (0,574 mol) 4-chlórbenzénsulfónamidu, pričom pridávané pevné látky sa spláchnu 400 ml dichlórmetánu. K zmesi sa potom v priebehu 10 minút po častiach pridá 110,10 g (0,574 mol) 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydrochloridu, ktorý sa spláchne 100 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote, potom sa zahustí vo vákuu do sucha. Zvyšok sa roztrepe medzi etylacetát a vodu, etylacetátový roztok sa premyje 20 % vodnou kyselinou citrónovou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Pevný biely zvyšok poskytne po vysušení vo vákuovej sušiarni pri teplote 50 °C 227 g (100 %) zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá je v dostatočne čistom stave pre použitie v nasledujúcom reakčnom stupni.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,43 (metanol - chloroform 15 : 85).

Tento materiál možno ďalej čistiť prekryštalovaním zo zmesi etanolu a vody. Produkt sa topí pri teplote nad 300 °C.

b. Kyselina 4-[(4-chlórfenyl)sulfonylaminokarbonyl]-benzénkarboxylová

Trojlitrová trojhrdlová banka s guľatým dnom sa opatrí mechanickým miešadlom a vysušovacou trubicou naplnenou chloridom vápenatým. Do banky sa predloží 1300 g kyseliny trifluóroctovej, ktorá sa ochladí a vnesie sa do nej 79,5 g (0,20 mol) produktu z príkladu 121a. Spočiatku sa pevný materiál rozpustí na číry roztok, ale po 10 až 15 minútach sa vylúči ťažká zrazenina, ktorá sťažuje miešanie reakčnej zmesi. Na dokončenie reakcie je nutné intenzívne miešanie mechanickým miešadlom. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 až 5 °C, potom sa vyleje do 1500 ml vody s ľadom a 2 hodiny sa mieša. Vylúčený pevný materiál sa odfiltruje a vysuší sa. Získa sa 61,5 g (91 %) pevnej bielej látky, ktorá po prekryštalovaní z 1600 ml absolútneho etanolu a 1600 ml vody poskytne 54 g (80 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bielych ihličkovitých kryštálov s teplotou topenia 286 až 288 °C.

c. 2(RS),3(SR)-[4-[(4-chlórfenyl)sulfonylaminokarbonyl]fenylkarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-2-hydroxy-4-metylpentyl)]-L-prolínamid [vzorec VIIb, R^1 = = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 4-[(4-Clø)$S(O_2)$NHCO]ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

Štvrťlitrová trojhrdlová banka s guľatým dnom sa opatrí magnetickým miešadlom a privádzačom dusíka, predloží sa do nej 125 ml dichlórmetánu, ku ktorému sa pridá 5,45 g (16,07 mmol) produktu z príkladu 121b, 1,96 g (16,07 mmol) 4-dimetylaminopyridínu a 6,20 g (16,87 mmol) materiálu pripraveného podľa príkladu 5d, pričom pridávané pevné látky sa spláchnu 20 ml dichlórmetánu. K zmesi sa potom pridá 3,24 g (16,87 mmol) 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydrochloridu, ktorý sa spláchne 5 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa 5 hodín mieša, potom sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Získa sa 11,0 g (100 %) surového produktu vo forme pevnej bielej látky. Časť tohto surového produktu (3,39 g) sa rozpustí v 40 ml metanolu, roztok sa zriedi 9 ml vody, nasýti sa uhličitanom draselným a cez noc sa mieša pri izbovej teplote. Väčšina metanolu sa odparí vo vákuu a zvyšok sa roztrepe medzi etylacetát a vodu. Etylacetátový roztok sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa. Získa sa 3,13 g (92 %) v podstate čistej zlúčeniny uvedenej v názve.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,38 a 0,46 (metanol - chloroform - kyselina octová 5 : 95 : 1).
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,20 a 6,25 (Col A; voda - acetonitril - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 0,1; FR = 3,0).

d. 3(RS)-[4-[(4-chlórfenyl)sulfonylaminokarbonyl]fenylkarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2--oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ib, R^1 = $CH(CH_3)$-CH_3, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = 4-[(4-Clø)$S(O_2)$NH-CO]ø, R^4 = H, A = CO, n = 1]

K miešanému roztoku 636 g (1,50 mol) Dess--Martinovho perjodidanu v 5 litroch dichlórmetánu sa pridá 351 g (0,50 mol) produktu pripraveného postupom podľa príkladu 121c v 500 ml tetrahydrofuránu, výsledná suspenzia sa zriedi 2 litrami dichlórmetánu a pridá sa k nej 171 g (1,50 mol) kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa cez noc mieša pri izbovej teplote,

potom sa dichlórmetán odparí vo vákuu, zvyšok sa zriedi etylacetátom a rozmieša sa so zmesou nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a nasýteného vodného roztoku tiosíranu sodného v pomere 1 : 1. Po rozpustení všetkých pevných podielov sa vodná vrstva oddelí, etylacetátová vrstva sa premyje zmesou rovnakých dielov nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a nasýteného vodného roztoku siričitanu sodného, potom nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným a zahustia sa vo vákuu. Odparok sa rozpustí v 1,5 litra metanolu, k roztoku sa pridá 1,5 litra 1N kyseliny chlorovodíkovej a metanol sa odparí vo vákuu. Zvyšná vodná suspenzia sa extrahuje dichlórmetánom, spojené dichlórmetánové extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného a po vysušení síranom sodným sa zahustia vo vákuu. Zvyšok poskytne po vyčistení veľmi rýchlou chromatografiou (gradientová elúcia od samotného dietyléteru do zmesi dietyléteru a metanolu v pomere 95 : 5) zlúčeninu uvedenú v názve, vo výťažku 37 %.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 6,68 a 9,27 (Col B; voda - acetonitril - kyselina trifluóroctová 55 : 35 : 15 : 0,1; FR = 2,0).

Príklad 122
3(RS)-N^2,N^6-bis(benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ic, R^1 =$CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = = $\varnothing CH_2$, R^4 = H, R^5 = $\varnothing CH2OCONHCH_2)_4$, R^6 = H, A = = OCO, n = 1]
Produkt z príkladu 28a sa oxiduje spôsobom opísaným v príklade 54b. Po vyčistení flash chromatografiou (zmes hexán - dietyléter 1 : 1, potom samotný dietyléter a nakoniec zmes dietyléter - etylacetát 3 : 1) sa vo výťažku 56 % získa zlúčenina uvedená v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,19 a 6,02 (Col A; acetonitril - voda 60 : 40, FR = = 1,5).
Analýza: pre $C_{38}H_{50}F_3N_5O_8.0,5H_2O$
vypočítané: 59,21 % C, 6,67 % H, 9,03 % N;
zistené: 58,93 % C, 6,62 % H, 8,75 % N.

Príklad 123
3(RS)-[1,4-dioxo-4-(fenylsulfonylamino)butyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2- oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ic, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing S(O_2)NHCO(CH_2)_2$, R^4 = H, R^5 = = $(CH_2)_3CH_3$, R^6 = H, A = CO, n = 1]
Roztok 0,5 g (0,87 mmol) produktu z príkladu 24, 0,14 g (0,87 mmol) benzénsulfónamidu, 0,11 g (0,87 mmol) 4-dimetylaminopyridínu a 0,18 g (0,87 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu v 20 ml dichlórmetánu sa 4 dni mieša pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa prefiltruje a zahustí sa vo vákuu, surový produkt poskytne po vyčistení flash chromatografiou na silikagéli (Baker, pH 5,0; gradientová elúcia od chloroformu cez zmes metanol - chloroform 2 : 98 až po zmes metanol - chloroform 5 : 95) 0,37 g zlúčeniny uvedenej v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 3,84 a 5,03 (Col A; voda - acetonitril 65 : 35; FR =1,0).
Analýza: pre $C_{32}H_{46}F_3N_5O_8S$
vypočítané: 52,23 % C, 6,57 % H, 9,52 % N;
zistené: 51,94 % C, 6,29 % H, 9,37 % N.

Príklad 124
3(RS)-[4-metylsulfonylamino)-1,4-dioxobutyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]--L-prolínamid [vzorec Ic, R^1 = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $CH_3S(O_2)NHCO(CH_2)_2$, R^4 = H, R^5 = = $(CH_2)_3CH_3$, R^6 = H, A = CO, n = 1]
Roztok 0,5 g (0,87 mmol) produktu z príkladu 24, 0,082 g (0,87 mmol) metánsulfónamidu, 0,11 g (0,87 mmol) 4-dimetylaminopyridínu a 0,18 g (0,87 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu v 20 ml dichlórmetánu sa 4 dni mieša pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa prefiltruje a zahustí sa vo vákuu, čím sa získa surový produkt, ktorý sa čiastočne vyčistí flash chromatografiou na silikagéli (Baker, pH 5,5; gradientová elúcia od chloroformu cez zmes metanol - chloroform 1 : 99 až po zmes metanol - chloroform 2,5 : 97,5). Čiastočne vyčistený produkt sa roztrepe medzi etylacetát a zmes 1N vodnej kyseliny chlorovodíkovej a roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a po filtrácii sa zahustí, čím sa získa 0,28 g zlúčeniny uvedenej v názve.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 5,99 a 8,95 (Col A; voda - acetonitril 65 : 35; FR =1,0).
Analýza: pre $C_{27}H_{44}F_3N_5O_8S$
vypočítané: 49,46 % C, 6,76 % H, 10,68 % N;
zistené: 49,07 % C, 6,79 % H, 10,43 % N.

Príklad 125
3(RS)-N^2-[1,4-dioxo-4-fenylsulfonylamino)butyl]-N^6--benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ic, R^1 = = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = $\varnothing S(O_2)NHCO(CH_2)_2$, R^4 = H, R^5 = $\varnothing CH_2OCONH(CH_2)_4$, R^6 = H, A = CO, n = 1]
Roztok 493 mg (0,670 mmol) produktu z príkladu 27, 117 mg (0,745 mmol) benzénsulfónamidu, 91 mg (0,745 mmol) 4-dimetylaminopyridínu a 153 mg (0,745 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu v 20 ml dichlórmetánu sa 24 hodín mieša pri izbovej teplote. Reakčný roztok sa zriedi etylacetátom, premyje sa vodou a po vysušení síranom horečnatým sa prefiltruje a zahustí sa vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí flash chromatografiou na silikagéli (Baker, pH 5,5; metanol - chloroform 2,5 : 97,5). Získa sa 243 mg zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bieleho prášku.
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,50 (metanol - chloroform - kyselina octová 5 : : 94 : 1).
Analýza: pre $C_{40}H_{53}F_3N_6O_{10}S.0,75H_2O$
vypočítané: 54,56 % C, 6,24 % H, 9,54 % N;
zistené: 54,52 % C, 6,23 % H, 9,48 % N.

Príklad 126
3(RS)-[1,4-dioxo-4-[(tricyklo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-1-yl)sulfonylamino]butyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór--4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ic, R^1 = = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = (1-adamantyl)$S(O_2)NHCO(CH_2)_2$, R^4 = H, R^5 = $(CH_2)_3CH_3$, R^6 = = H, A = CO, n = 1]
a. 1-adamantánsulfínamid
K 10,0 g (45,7 mmol) produktu z príkladu 82a sa pomaly pridá 300 ml koncentrovaného hydroxidu amónneho a zmes sa 3 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom. Po oddestilovaní hydroxidu amónneho sa zvyšok vyberie vodou a extrahuje sa dietyléterom. Éterická vrstva sa premyje roztokom chloridu

sodného, vysuší sa síranom sodným a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí vákuovou chromatografiou na silikagéli (dietyléter až etylacetát), pri vzniku 4,2 g žiadaného produktu vo forme pevnej bielej látky s teplotou topenia 139 až 141 °C (literatúra udáva 141 až 142 °C).

b. 1-adamantánsulfónamid

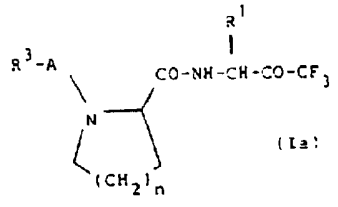
K roztoku 4,0 g (20,0 mmol) produktu z príkladu 126a v 150 ml acetónu sa pri vare pod spätným chladičom pridáva acetónový roztok manganistanu draselného až do trvalého slabo fialového zafarbenia. Reakčný roztok sa ochladí, prefiltruje sa cez kremelinu a filtrát sa zahustí vo vákuu. Získa sa 3,2 g pevného produktu s teplotou topenia 191 až 193 °C (literatúra udáva 197 až 198 °C).
Chromatografia na tenkej vrstve:
R_f = 0,80 (etylacetát).

c. 3(RS)-[1,4-dioxo-4-[(tricyklo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-1-yl)sulfonylamino]butyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluór-4-metyl-2-oxopentyl)]-L-prolínamid [vzorec Ic, R^1 = = $CH(CH_3)CH_3$, R^2 = $CH(CH_3)CH_3$, R^3 = (1-adamantyl)$S(O_2)NHCO(CH_2)_2$, R^4 = H, R^5 = $(CH_2)_3CH_3$, R^6 = = H, A = CO, n = 1]

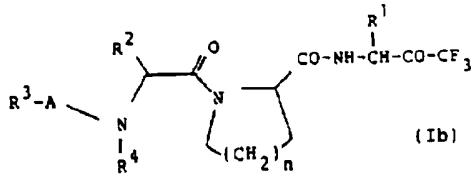
Roztok 300 mg (0,51 mmol) produktu z príkladu 24, 62 mg (0,51 mmol) 4-dimetylaminopyridínu, 99 mg (0,51 mmol) 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydrochloridu a 110 mg (0,51 mmol) produktu z príkladu 126b v 30 ml dichlórmetánu sa 16 hodín mieša pri izbovej teplote. Dichlórmetánový roztok sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a po filtrácii sa zahustí vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (metanol - chloroform 1 : 9), čím sa získa zlúčenina uvedená v názve, vo forme pevnej látky.
Vysokotlaková kvapalinová chromatografia:
t_R = 4,23 a 7,05 (Col A; voda - acetonitril 1 : 1; FR = = 2,0).
Analýza: pre $C_{36}H_{56}F_3N_5O_8S.1,2H_2O$
vypočítané: 54,22 % C, 7,38 % H, 7,78 % N;
zistené: 54,28 % C, 7,84 % H, 7,71 % N.

PATENTOVÉ NÁROKY

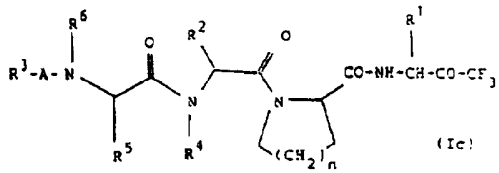
1. Peptidické deriváty všeobecných vzorcov Ia, Ib a Ic



(Ia)



(Ib)



(Ic)

v ktorých n má hodnotu 1; R^1 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; A znamená zvyšok -NH.CO-, -O.CO- alebo -CO-, R^2 predstavuje fenylovú skupinu, benzylovú skupinu alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú benzyloxykarbonylovou skupinou, benzyloxykarbonylaminoskupinou, fenylsulfonylaminoskupinou alebo (fenylsulfonylamino)karbonylovou skupinou; R^4 a R^6 znamenajú atómy vodíka; R^5 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú benzyloxykarbonylovou skupinou alebo benzyloxykarbonylaminoskupinou a R^3 znamená

(1) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karboxylovou skupinou, 2-(alkoxy)etoxyskupinou obsahujúcou v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, adamantylovou skupinou, morfolinylovou skupinou, pyridylovou skupinou, tienylovou skupinou, oxopyrolidinylovou skupinou, fenylovou skupinou, alkoxykarbonylfenylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karboxyfenylovou skupinou, fenoxyskupinou, alkoxykarbonylfenoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karbamoylfenoxyskupinou, (karbamoylmetyl)fenoxyskupinou, benzylaminokarbonylovou skupinou, benzénsulfonylaminoskupinou, (metánsulfonylamino)karbonylovou skupinou, (benzénsulfonylamino)karbonylovou skupinou, (naftalénsulfonylamino)karbonylovou skupinou, (adamantánsulfonylamino)karbonylovou skupinou alebo (chlórbenzénsulfonylaminokarbonyl)fenylovou skupinou,

(2) naftylovú skupinu, aminochlórfenylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, prípadne substituovanú hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karboxylovou skupinou, jedným alebo dvoma atómami halogénov, (metánsulfonylamino)karbonylovou skupinou, (naftalénsulfonylamino)karbonylovou skupinou alebo /N-benzyl-(4-brómbenzénsulfonyl)amino/karbonylovou skupinou,

(3) zvyšok vzorca $W.SO_2.NH.CO.$fenyl-, kde W znamená fenylovú skupinu, prípadne substituovanú halogénom alebo nitroskupinou,

(4) zvyšok vzorca $Y.CO.NH.(CH_2)_m$-, kde m je celé číslo s hodnotou 2 až 5 a Y predstavuje fenylovú skupinu, difenylmetylovú skupinu, fenoxymetylovú skupinu, benzyloxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, (alkoxykarbonyl)fenylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 2-pyridyletoxyskupinu alebo karboxyfenylaminoskupinu,

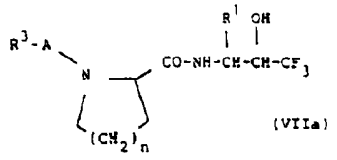
(5) cyklopentylovú skupinu alebo undecylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo karboxylovou skupinou,

(6) 2-fenylvinylovú skupinu, prípadne substituovanú na fenylovom kruhu alkoxykarbonylovou skupinou s

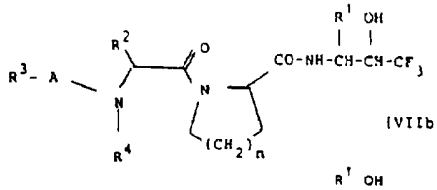
1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karboxylovou skupinou alebo (chlórbenzénsulfonylamino)karbonylovou skupinou, alebo
(7) 2-(ureidokarbonyl)vinylovú, bis(benzyloxymetyl)-metylovú skupinu alebo bis(2-fenoxyetyl)metylovú skupinu, a ich farmaceuticky použiteľné soli.

2. Peptidické deriváty všeobecných vzorcov Ia, Ib a Ic podľa nároku 1, v ktorých R^1 a R^2 znamenajú vždy izopropylovú skupinu, A predstavuje karbonylovú skupinu, zvyšok R^3 je vybraný zo skupiny zahrňujúcej zvyšky vzorca 4-chlórfenyl.SO_2.NH.CO.fenyl-, 4-brómfenyl.SO_2.NH.CO.fenyl- alebo 1-naftyl.SO^2.NH.CO.fenyl.Nh-, a zvyšné všeobecné symboly majú význam ako v nároku 1, a ich farmaceuticky použiteľné soli.

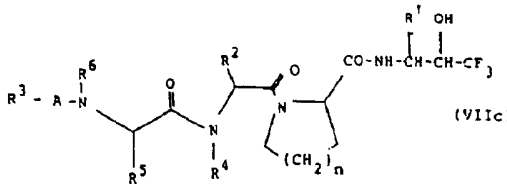
3. Spôsob výroby peptidických derivátov všeobecných vzorcov Ia, Ib a Ic, v ktorých jednotlivé symboly majú význam ako v nároku 1, a ich farmaceuticky použiteľných solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa oxiduje alkohol všeobecného vzorca
VIIa, VIIb alebo VIIc



(VIIa)



(VIIb)



(VIIc)

v ktorých R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 a A majú vyššie uvedený význam; následne sa prípadne, na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, Ib, alebo Ic, v ktorej zvyšok vo význame symbolu R^3 nesie karboxylovú skupinu, zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca Ia, Ib alebo Ic, nesúca v zvyšku R^3 esterifikovanú karboxylovú skupinu, hydrolyzuje pôsobením hydroxidu alkalického kovu, alebo že sa na získanie zlúčenina všeobecného vzorca Ia, Ib, alebo Ic, v ktorej zvyšok vo význame symbolu R^3 nesie sulfonylaminokarbonylovú skupinu, zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca Ia, Ib alebo Ic, nesúca vo zvyšku R^3 karboxylovú skupinu, kondenzuje so sulfónamidom v prítomnosti karbodiimidu, a následne sa výsledný produkt prevedie na svoju farmaceuticky upotrebiteľnú soľ.

4. Spôsob podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa oxidácia uskutočňuje pri použití činidla vybraného zo skupiny zahrňujúcej
(a) dimetylsulfoxid v prítomnosti oxalylchloridu a terciárneho amínu,
(b) dimetylsulfoxid v prítomnosti acetanhydridu,
(c) komplex oxid chrómový - pyridín a
(d) 1,1,1-triacetoxy-2,1-benzoxjodol-3(3H)-ón,
pričom reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti vhodného rozpúšťadla alebo riedidla.

5. Spôsob podľa nároku 3 alebo 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa prípadná dodatočná reakcia so sulfónamidom uskutočňuje pri použití 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydrochloridu alebo 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu, v metylénchloride ako rozpúšťadle.

6. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako účinnú zložku obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 alebo jej soľ, v kombinácii s netoxickým, farmaceuticky použiteľným riedidlom alebo nosičom.

Koniec dokumentu