



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 247 683 A5

4(51) C 07 K 5/04
C 07 K 5/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

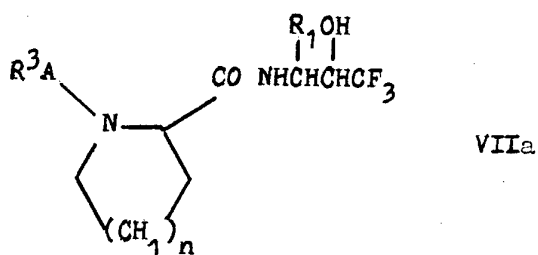
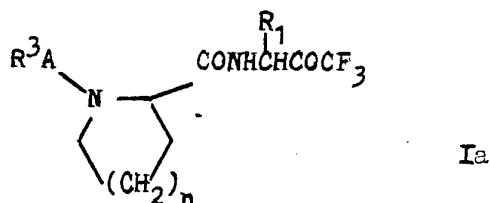
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 K / 286 399 4	(22)	22.01.86	(44)	15.07.87
(31)	8501522	(32)	22.01.85	(33)	GB
	8501523		22.01.85		
	8501524		22.01.85		

- (71) siehe (73)
 (72) Bergeson, Scott H., US; Edwards, Philip D., US; Schwartz, John A., US; Shaw, Andrew, GB; Stein, Mark M., US; Trainor, Diane A., US; Wildonger, Richard A., US; Wolanin, Donald J., US
 (73) ICI Americas INC., Wilmington, US

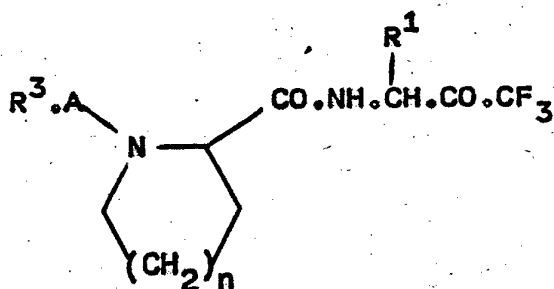
(54) Verfahren zur Herstellung von Peptidderivaten

(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung bestimmter trifluormethylketon-substituierter Peptidderivate, die als Forschungshilfsmittel in pharmakologischen und diagnostischen Untersuchungen anwendbar sind. Mit der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung neuer trifluormethylketon-substituierter Peptidderivate, die humane Leukozytenelastase inhibieren und somit als Elastase-Inhibitoren wirken. Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung neuer Verbindungen, die als Elastase-Inhibitoren anwendbar sind. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man beispielsweise Peptidderivate der Formel Ia, worin die Substituenten, die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, herstellt, indem das Verfahren das Oxidieren einer Verbindung VIIa beinhaltet. Formeln Ia und VIIa

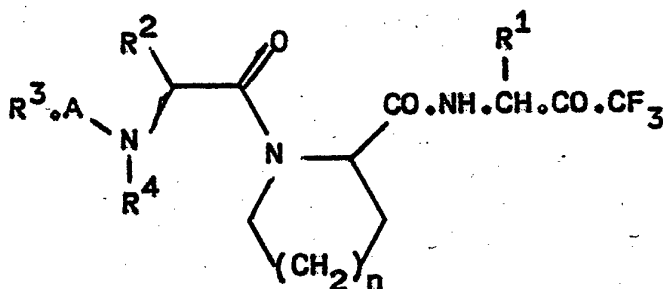


Erfindungsanspruch:

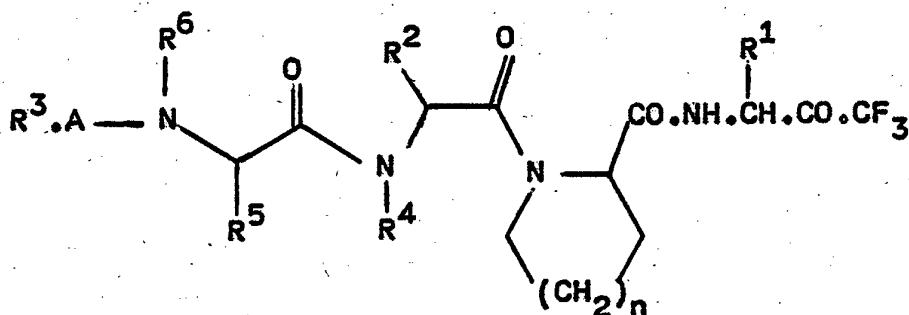
1. Verfahren zur Herstellung von Peptidderivaten der Formel Ia, Ib oder Ic:



Ia



Ib



Ic

worin

R¹ einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 2 bis 5 Kohlenstoffatomen entspricht;

R² und R⁵ werden jeweils unabhängig voneinander ausgewählt unter:

- (I) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen;
- (II) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, substituiert durch mindestens ein Glied, welches ausgewählt wurde unter:
 - (a) Hydroxy;
 - (b) Amino;
 - (c) Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;
 - (d) Dialkylamino, wobei jede Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (e) Alkanoyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;
 - (f) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
 - (g) Aralkanoyl mit 8 bis 14 Kohlenstoffatomen;
 - (h) Amido, das mit einem seiner Stickstoff- oder Kohlenstoffatome an die Alkyl-Gruppe angelagert sein kann;
 - (i) Alkylcarbonylamino, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (j) Alkylaminocarbonyl, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (k) Arylcarbonylamino, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
 - (l) Aralkylcarbonylamino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
 - (m) Arylaminocarbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
 - (n) Aralkylaminocarbonyl, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
 - (o) Carboxy;
 - (p) Aryloxycarbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
 - (q) Aralkoxycarbonyl, wobei die Aralkoxy-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
 - (r) Alkanoyloxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;
 - (s) Aroyloxy, wobei die Aryl-Portion 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
 - (t) Aralkanoyloxy mit 8 bis 14 Kohlenstoffatomen;
 - (u) Alkylsulfonamido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (v) Aralkylsulfonamido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
 - (w) Arylsulfonamido, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;

- (x) Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) einschließlich Acylsulfonamido, wobei die Acyl-Gruppe, wenn sie den Endteil des Acylsulfonamids bildet, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthält und weiter daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid dieses Aryl weiter durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
 - (y) Alkoxy-carbonyl, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (z) Aralkoxy-carbonyl-amino, wobei die Aralkoxy-Gruppe 8 bis 13 Kohlenstoffatome enthält (z. B. Benzyloxy-carbonyl-amino);
 - (aa) Aryloxy-carbonyl-amino, wobei die Aryloxy-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
 - (bb) Alkoxy-carbonyl-amino, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (cc) Aryl mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen (z. B. Phenyl, Biphenyl, Naphthyl);
 - (dd) Aryl mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen und substituiert durch 1 bis 3 unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome) ausgewählte Glieder sowie unter der Voraussetzung, daß wenn das Acylsulfonamid ein Aryl enthält, dieses Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
 - (ee) Cycloalkyl mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl);
 - (ff) Alkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (gg) Aralkylureido, wobei die Aralkyl-Gruppe 8 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
 - (hh) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält; und
 - (III) einer Aryl-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen wie z. B. Phenyl.
- R³ wird ausgewählt unter:
- (I) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen;
 - (II) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wird;
 - (III) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen und wahlweise 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wird und an mindestens einem Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 bis 3 Glieder substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt werden unter:

Für Kohlenstoff:

- (a) Hydroxy, unter der Voraussetzung, daß es sich nicht auf einem direkt an A gebundenen Kohlenstoffatom befinden darf;
- (b) Amino, unter der Voraussetzung, daß es sich nicht auf einem direkt an A gebundenen Kohlenstoffatom befinden darf;
- (c) Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen unter der Voraussetzung, daß es sich nicht auf einem direkt an A gebundenen Kohlenstoffatom befinden darf;
- (d) Dialkylamino, wobei jede Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält sowie unter der Voraussetzung, daß es sich nicht auf einem direkt an A gebundenen Kohlenstoffatom befinden darf;
- (e) Alkanoyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;
- (f) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (g) Aralkanoyl mit 8 bis 13 Kohlenstoffatomen;
- (h) Amido, das entweder über eines seiner Stickstoffatome oder eines seiner Kohlenstoffatome an die Alkyl-Gruppe angelagert sein kann;
- (i) Alkylcarbonyl-amino, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (j) Alkylaminocarbonyl, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (k) Arylcarbonyl-amino, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (k)-(1) Arylcarbonyl-amino, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält und durch ein unter Carboxy, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 3 Alkoxy-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ausgewähltes Glied substituiert ist sowie unter der Voraussetzung, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
- (l) Aralkylcarbonyl-amino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (l)-(1) Aralkylcarbonyl-amino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält und durch ein unter Carboxy, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 3 Alkoxy-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ausgewähltes Glied substituiert ist sowie unter der Voraussetzung, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
- (m) Arylaminocarbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (n) Aralkylaminocarbonyl, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (o) Carboxy;
- (p) Aryloxy-carbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (q) Aralkoxy-carbonyl, wobei die Aralkoxy-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (r) Alkanoyloxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;
- (s) Aroyloxy, wobei der Aryl-Anteil 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (t) Aralkanoyloxy mit 8 bis 13 Kohlenstoffatomen;
- (u) Alkylsulfonamido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (u)-(1) Cycloalkylsulfonamido, wobei der Cycloalkyl-Anteil 3 bis 15 Kohlenstoffatome enthält (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl);
- (v) Aralkylsulfonamido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (w) Arylsulfonamido, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;

- (x) Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome) einschließlich Acylsulfonamido, wobei die Acyl-Gruppe 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthält, wenn sie die Endportion des Acylsulfonamids darstellt sowie vorausgesetzt, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
- (y) Alkoxy-carbonyl, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (z) Aralkoxy-carbonyl-amino, wobei die Aralkoxy-Gruppe 8 bis 13 Kohlenstoffatome enthält (z. B. Benzyloxycarbonyl-amino);
- (z)-(1) Aralkylaminocarbonyloxy, wobei die Aralkyl-Gruppe 8 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (z)-(2) Aryloxy, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (z)-(3) Aryloxy, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält und durch ein Glied substituiert ist, welches unter Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl mit 1 bis 3 Alkyl-Kohlenstoffatomen, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und Carboxy ausgewählt wurde;
- (aa) Aryloxycarbonyl-amino, wobei die Aryloxy-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (aa)-(1) Arylaminocarbonyloxy, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb) Alkoxy-carbonyl-amino, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb)-(1) Alkoxy-carbonyl-amino, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und wahlweise über Kohlenstoff an einen Kohlenstoff einer aromatischen heterozyklischen Gruppe gemäß Beschreibung in (gg) unter R³ gebunden ist;
- (bb)-(2) Alkoxy-carbonyl-amino, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, substituiert durch eine aliphatische heterozyklische Gruppe nach der in (ff) unter R³ gegebenen Beschreibung;
- (bb)-(3) Aryloxyalkyl-carbonyl-amino, wobei das Aryl 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält und das Alkyl 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;
- (bb)-(4) Alkylaminocarbonyloxy, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (cc) Aryl mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen (z. B. Phenyl, Naphthyl, Biphenyl);
- (cc)-(1) Aryloxy mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen;
- (dd) Aryl mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen und durch 1 bis 3 Glieder substituiert, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome) ausgewählt werden, sowie unter der Voraussetzung, daß wenn das Acylsulfonamid ein Aryl enthält, dieses Aryl dann des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert werden kann;
- (dd)-(1) Aryloxy mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen und auf Kohlenstoff durch 1 bis 3 Glieder substituiert, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl, 5-Tetrazolo, Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome) ausgewählt werden, sowie unter der Voraussetzung, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
- (ee) Cycloalkyl mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl);
- (ee)-(1) Cycloalkyloxy mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen;
- (ff) eine aliphatische heterozyklische Gruppe von mindestens 4 Atomen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, wobei jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff (z. B. Morpholin, Piperazin) ausgewählt wurde, wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann und wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe an jedem beliebigen Stickstoff mit einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkanoyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxycarbonyl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aralkyloxycarbonyl-Gruppe mit 7 bis 13 Aralkyl-Kohlenstoffatomen oder einer Alkoxy-carbonyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (ff)-(1) eine aliphatische heterozyklische Oxy-Gruppe, wobei die Oxy-Bindung direkt an ein Kohlenstoffatom der aliphatischen heterozyklischen Gruppe angeschlossen ist, wobei diese aliphatische heterozyklische Gruppe aus mindestens 5 Atomen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen besteht, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff (z. B. Morpholin, Piperazin) ausgewählt wurde, wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe wahlweise 1 oder 2 Doppelbindungen enthalten kann und wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe an jedem Stickstoffatom mit einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkanoyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxycarbonyl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aralkyloxycarbonyl-Gruppe mit 7 bis 13 Aralkyl-Kohlenstoffatomen oder einer Alkyloxycarbonyl-Gruppe mit 1 bis 6 Alkyl-Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (gg) eine aromatische heterozyklische Gruppe mit (1) 1 bis 15 Kohlenstoffatomen sowie 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde sowie mit (2) 1 bis 3 fünf- oder sechsgliedrigen Ringen, von denen zumindest einer aromatisch ist, und wobei — wahlweise — bis zu 3 Kohlenstoffatome des/der aromatischen Rings/Ringe mit einem Glied jener Gruppe substituiert sein können, die sich aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome) sowie Aminocarbonyl zusammensetzt sowie vorausgesetzt ferner, daß jedes beliebige Stickstoffatom durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (gg)-(1) eine aromatische heterozyklische Oxy-Gruppe, wobei die Oxy-Bindung direkt an ein Kohlenstoffatom einer aromatischen heterozyklischen Gruppe mit (1) 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen

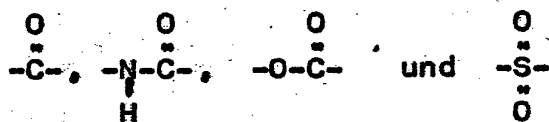
angeschlossen ist, von denen jedes unabhängig voneinander unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde sowie mit (2) 1 bis 3 fünf- oder sechsgliedrigen Ringen, von denen zumindest einer aromatisch ist, und wobei — wahlweise — bis zu 3 Kohlenstoffatome des/der aromatischen Rings/Ringe mit einem Glied jener Gruppe substituiert sein können, die sich aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome) sowie Aminocarbonyl zusammensetzt sowie vorausgesetzt ferner, daß jedes beliebige Stickstoffatom durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;

- (hh) Alkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (hh)-(1) Cycloalkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 3 bis 15 Kohlenstoffatome enthält;
- (ii) Alkylureido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (jj) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (jj)-(1) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält und durch 1 bis 3 Glieder substituiert ist, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl, 5-Tetrazolo sowie Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome) einschließlich Acylsulfonamid ausgewählt wurden, wobei die Acyl-Gruppe bei Vorliegen in der Endportion des Acylsulfonamids 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthält sowie ferner unter der Voraussetzung, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;

Für Stickstoff:

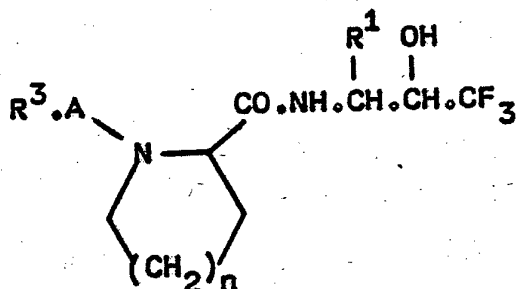
- (a) Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;
- (b) Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen;
- (c) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (d) Aralkanoyl mit 8 bis 14 Kohlenstoffatomen;
- (e) Formyl;
- (f) eine aliphatische heterozyklische Gruppe, bei der die Amino-Bindung direkt an einen Kohlenstoff einer aliphatischen heterozyklischen Gruppe gemäß Definition in (ff) für die Kohlenstoff-Substituenten angeschlossen ist;
- (g) eine aromatische heterozyklische Gruppe, bei der die Amino-Bindung direkt an einen Kohlenstoff der in (gg) für die Kohlenstoff-Substituenten definierten aromatischen heterozyklischen Gruppe angeschlossen ist;
- (IV) eine Aryl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen;
- (V) eine Aryl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen, in geeigneter Weise substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Hydroxy, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkylcarbonyl-amino mit 1 bis 6 Alkyl-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ausgewählt wurden, sowie vorausgesetzt, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
- (VI) eine Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl);
- (VI)-(1) eine Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl), substituiert durch ein unter Carboxy und Alkoxy-carbonyl ausgewähltes Glied, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält;
- (VII) eine aliphatische heterozyklische Gruppe von mindestens 5 Atomen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde (z. B. Morpholin, Piperazin), die an jedem Stickstoff mit einem Glied substituiert sein kann, welches unter einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkanoyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxy-carbonyl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aralkoxy-carbonyl-Gruppe mit 7 bis 13 Aralkyl-Kohlenstoffatomen und einer Alkoxy-carbonyl-Gruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen ausgewählt wurde, vorausgesetzt, daß wenn A für OCO oder NHCO steht, A an ein Kohlenstoffatom der aliphatischen heterozyklischen Gruppe gebunden sein muß;
- (VIII) eine aromatische heterozyklische Gruppe mit (a) 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde, sowie mit (b) 1 bis 3 fünf- oder sechsgliedrigen Ringen, von denen mindestens einer aromatisch ist und wobei wahlweise bis zu 3 Kohlenstoffatome des/der aromatischen Rings/e an irgendeinem Kohlenstoffatom mit einem Glied der aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und Carboxy bestehenden Gruppe substituiert sein können sowie weiter vorausgesetzt, daß irgendein Stickstoff durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wie auch unter der Voraussetzung, daß A an einen Kohlenstoff der aromatischen heterozyklischen Gruppe gebunden sein muß, wenn es sich bei A um OCO oder NHCO handelt;
- (IX) eine Alkenyl-Gruppe von 2 bis 10 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer Doppelbindung; und
- (X) eine Alkenyl-Gruppe von 2 bis 10 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer Doppelbindung, substituiert durch ein Glied, welches ausgewählt wurde unter
 - (a) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen;
 - (b) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome) ausgewählt wurden, sowie vorausgesetzt, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann; und
 - (c) Iridocarbonyl

R⁴ und R⁶ werden unabhängig (voneinander unter Wasserstoff, oder Methyl ausgewählt;
 n ist 0, 1 oder 2; und
 A wird unter

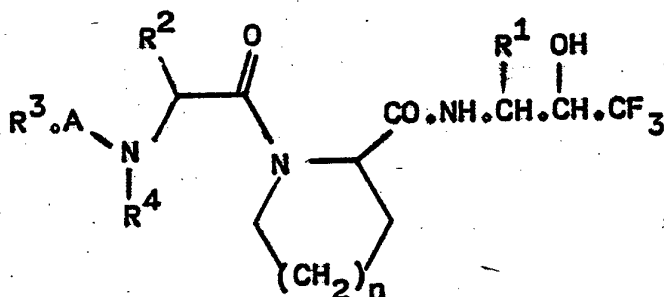


ausgewählt; oder gegebenenfalls deren Säure- und Basenadditionssalze; sowie vorausgesetzt, daß:

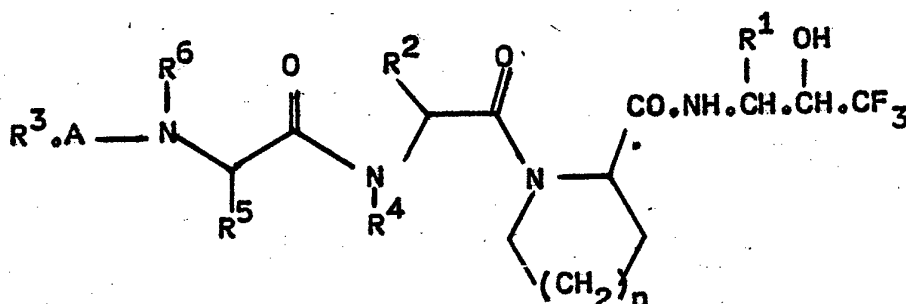
- (1) Alkyle gerad- oder verzweigt sein können;
- (2) kein Kohlenstoff eines Alkyls direkt an zwei Heteroatome gebunden sein darf;
- (3) kein Heteroatom direkt an ein Schwefel-, Stickstoff- oder Sauerstoffatom gebunden sein darf; und
- (4) Alkenyle von IX und X für R³ nicht 1,1-disubstituiert sein dürfen, und ein Kohlenstoff einer Doppelbindung nicht direkt an ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein darf, **gekennzeichnet dadurch**, daß es das Oxidieren einer Verbindung der Formel VII a, VII b oder VII c



VII a



VII b



VII c

beinhaltet, um eine erste Verbindung der Formel I a, I b oder I c zu bilden.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß in der Verbindung nach Punkt 1

R¹ einer Alkyl-Gruppe mit 3 Kohlenstoffatomen entspricht;

R² und R⁵ werden jeweils unabhängig voneinander unter jener Gruppe ausgewählt, die sich zusammensetzt aus:

- (I) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (II) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, substituiert durch mindestens ein Glied, welches ausgewählt wurde unter:
 - (e) Alkanoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;
 - (f) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält
 - (g) Aralkanoyl mit 8 Kohlenstoffatomen;
 - (h) Amido, das entweder mit einem seiner Stickstoffatome oder einem seiner Kohlenstoffatome an die Alkyl-Gruppe angeschlossen sein kann;
 - (i) Alkylcarbonylamino, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthält;
 - (j) Alkylaminocarbonyl, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthält;
 - (k) Arylcarbonylamino, wobei die Aryl-Gruppe 6 Kohlenstoffatome enthält;

- (l) Aralkylcarbonylamino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
 - (m) Arylamincarbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (n) Aralkylaminocarbonyl, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
 - (o) Carboxy;
 - (p) Aryloxy-carbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (q) Aralkoxy-carbonyl, wobei die Aralkoxy-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
 - (r) Alkanoyloxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen;
 - (s) Aroyloxy, wobei der Aryl-Anteil 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (t) Aralkanoyloxy mit 8 Kohlenstoffatomen;
 - (u) Alkylsulfonamido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (v) Aralkylsulfonamido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
-

- (w) Arylsulfonamido, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
 - (x) Acylsulfonamido mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen;
 - (y) Alkoxy-carbonyl, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthält;
 - (z) Aralkoxy-carbonyl-amino, wobei die Aralkoxy-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
 - (aa) Aryloxy-carbonyl-amino, wobei die Aryloxy-Gruppe 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (bb) Alkoxy-carbonyl-amino, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält;
 - (cc) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen;
 - (dd) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Trifluoromethyl, Hydroxy, Alkyl (1 bis 2 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 2 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 3 Kohlenstoffatome), Carboxy, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (1 bis 15 Kohlenstoffatome ausgewählt wurden);
 - (ee) Cycloalkyl mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen
 - (ff) Alkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthält;
 - (gg) Aralkylureido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
 - (hh) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält; und
 - (III) eine Aryl-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen.
- R³ wird unter jener Gruppe ausgewählt, welche sich zusammensetzt aus:
- (I) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen;
 - (II) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sowie 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde;
 - (III) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sowie wahlweise 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wird, sowie an mindestens einem Kohlenstoff- oder Stickstoffatom substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander unter jener Gruppe ausgewählt werden, welche sich zusammensetzt aus:

Für Kohlenstoff:

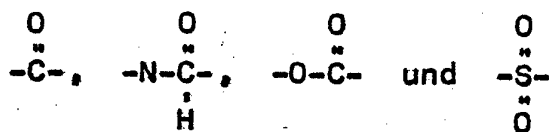
- (e) Alkanoyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;
- (f) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (g) Aralkanoyl mit 8 bis 13 Kohlenstoffatomen;
- (h) Amido, das entweder mit einem seiner Stickstoff- oder Kohlenstoffatome an die Alkyl-Gruppe angelagert sein kann;
- (i) Alkylcarbonyl-amino, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (j) Alkylaminocarbonyl, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (k) Arylcarbonyl-amino, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (k)-(1) Arylcarbonyl-amino, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält und durch ein unter Carboxy, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 3 Alkoxy-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ausgewähltes Glied substituiert ist;
- (l) Aralkylcarbonyl-amino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (l)-(1) Aralkylcarbonyl-amino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält und durch ein unter Carboxy, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 3 Alkoxy-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ausgewähltes Glied substituiert ist;
- (m) Arylaminocarbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (n) Aralkylaminocarbonyl, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (o) Carboxy;
- (p) Aryloxy-carbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (q) Aralkoxy-carbonyl, wobei die Aralkoxy-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (r) Alkanoyloxy mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen;
- (s) Aryloxy, wobei der Aryl-Anteil 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (t) Aralkanoyloxy mit 8 bis 13 Kohlenstoffatomen;
- (u) Alkylsulfonamido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (u)-(1) Cycloalkylsulfonamido, wobei der Cycloalkyl-Anteil 3 bis 15 Kohlenstoffatome enthält;
- (v) Aralkylsulfonamido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (w) Arylsulfonamido, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (x) Acylsulfonamido mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen;
- (y) Alkoxy-carbonyl, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält;
- (z) Aralkoxy-carbonyl-amino, wobei die Aralkoxy-Gruppe 8 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (z)-(1) Aralkylaminocarbonyloxy, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (z)-(2) Aryloxy, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (z)-(3) Aryloxy, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält und durch ein unter Aminocarbonylalkyl mit 1 bis 3 Alkyl-Kohlenstoffatomen, Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen sowie Carboxy ausgewähltes Glied substituiert ist;
- (aa) Aryloxy-carbonyl-amino, wobei die Aryloxy-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (aa)-(1) Arylaminocarbonyloxy, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb) Alkoxy-carbonyl-amino, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb)-(1) Alkoxy-carbonyl-amino, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und wahlweise an einen Kohlenstoff einer aromatischen heterozyklischen Gruppe gemäß Beschreibung unter R³ in (gg) gebunden ist;
- (bb)-(2) Alkoxy-carbonyl-amino, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, die durch eine aliphatische heterozyklische Gruppe gemäß Beschreibung unter R³ in (ff) substituiert sind;
- (bb)-(3) Aryloxyalkylcarbonyl-amino, wobei das Aryl 6 oder 10 Kohlenstoffatome und das Alkyl 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb)-(4) Alkylaminocarbonyloxy, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

- (cc) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen;
- (cc)-(1) Aryloxy mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen;
- (dd) Aryl mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander ausgewählt werden unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl, 5-Tetrazolo sowie Acylsulfonamido (1 bis 15 Kohlenstoffatome);
- (dd)-(1) Aryloxy mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen und substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander ausgewählt werden unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Acylsulfonamido (1 bis 15 Kohlenstoffatome), Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl und 5-Tetrazolo;
- (ee) Cycloalkyl mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen;
- (ee)-(1) Cycloalkyloxy mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen;
- (ff) eine aliphatische heterozyklische Gruppe von mindestens 5 Atomen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde, wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe wahlweise 1 oder 2 Doppelbindung(en) enthalten kann, wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe an irgendeinem Stickstoff mit einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkanoyl-Gruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxy-carbonyl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aralkoxy-carbonyl-Gruppe mit 7 bis 13 Aralkyl-Kohlenstoffatomen oder einer Alkoxy-carbonyl-Gruppe mit 1 bis 6 Alkyl-Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (ff)-(1) eine aliphatische heterozyklische Oxy-Gruppe, bei der die Oxy-Bindung direkt an einen Kohlenstoff einer aliphatischen heterozyklischen Gruppe von mindestens 5 Atomen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen angeschlossen ist, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde, wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe wahlweise 1 oder 2 Doppelbindung(en) enthalten kann und wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe an irgendeinem Stickstoff mit einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkanoyl-Gruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxy-carbonyl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aralkoxy-carbonyl-Gruppe mit 7 bis 13 Aralkyl-Kohlenstoffatomen oder einer Alkoxy-carbonyl-Gruppe mit 1 bis 6 Alkyl-Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (gg) eine aromatische heterozyklische Gruppe mit (1) 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde sowie mit (2) 1 bis 2 fünf- oder sechsgliedrigen Ringen, von denen zumindest einer aromatisch ist und wobei wahlweise bis zu 3 Kohlenstoffatome des/der aromatischen Rings/Ringe mit einem Glied substituiert sein können, welches unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Methyl enthaltendem Alkyl, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome) und Aminocarbonyl ausgewählt wurde sowie weiter vorausgesetzt, daß irgendein Stickstoffatom durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (gg)-(1) eine aromatische heterozyklische Oxy-Gruppe, bei der die Oxy-Bindung direkt an ein Kohlenstoffatom einer aromatischen heterozyklischen Gruppe angeschlossen ist, welche ihrerseits (1) 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome enthält, von denen jedes unabhängig voneinander unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde und welche (2) 1 bis 2 fünf- oder sechsgliedrige Ringe enthält, von denen zumindest einer aromatisch ist und wobei wahlweise bis zu 3 Kohlenstoffatome des aromatischen Ringes bzw. der aromatischen Ringe mit einem Glied substituiert sein können, welches unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Methyl, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome) und Aminocarbonyl ausgewählt wurde, sowie weiter vorausgesetzt, daß irgendein Stickstoffatom durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (hh) Alkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (hh)-(1) Cycloalkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 3 bis 15 Kohlenstoffatome enthält;
- (ii) Aralkylureido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (jj) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (jj)-(1) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält und durch 1 bis 3 Glieder substituiert ist, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluormethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Acylsulfonamido (1 bis 15 Kohlenstoffatome), Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl und 5-Tetrazolo ausgewählt wurden;

Für Stickstoff:

- (a) Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;
- (b) Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen;
- (c) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (d) Aralkanoyl mit 8 bis 13 Kohlenstoffatomen;
- (e) Formyl;
- (f) eine aliphatische heterozyklische Amino-Gruppe, wobei die Amino-Bindung direkt an einen Kohlenstoff einer aliphatischen heterozyklischen Gruppe angeschlossen ist, wie sie in (ff) für die Kohlenstoff-Substituenten definiert wurde;
- (g) eine aromatische heterozyklische Amino-Gruppe, wobei die Amino-Bindung direkt an einen Kohlenstoff einer aromatischen heterozyklischen Gruppe angeschlossen ist, wie sie in (gg) für die Kohlenstoff-Substituenten definiert wurde;
- (IV) eine Aryl-Gruppe mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen;
- (V) eine Aryl-Gruppe mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, in geeigneter Weise substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy,

- Alkylcarbonylamino mit 1 bis 6 Alkyl-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo sowie Acylsulfonamido mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ausgewählt wurden;
- (VI) eine Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen;
- (VI)-(1) eine Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen, substituiert durch ein unter Kohlenstoff und Alkoxy-carbonyl ausgewähltes Glied, wobei die Alkoxy-Gruppe im Falle von Alkoxy-carbonyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält;
- (VII) eine aliphatische heterozyklische Gruppe von mindestens 5 Atomen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde und die an irgendeinem Stickstoffatom mit einem Glied substituiert sein kann, welches unter Methyl, einer Alkanoyl-Gruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxycarbonyl-Gruppe mit 6 oder 10 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aralkoxycarbonyl-Gruppe mit 7 Aralkyl-Kohlenstoffatomen und einer Alkoxy-carbonyl-Gruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen ausgewählt wurde, vorausgesetzt, daß A an einen Kohlenstoff der aliphatischen heterozyklischen Gruppe gebunden sein muß, wenn es sich bei A um OCO oder NHCO handelt;
- (VIII) eine aromatische heterozyklische Gruppe mit (a) 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde somit mit (b) 1 bis 2 fünf- oder sechsgliedrigen Ringen, von denen mindestens einer aromatisch ist und wobei wahlweise bis zu 3 Kohlenstoffatome des aromatischen Ringes bzw. der aromatischen Ringe an irgendeinem Kohlenstoffatom mit einem unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluormethyl, Methyl, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen und Carboxy ausgewählten Glied substituiert sein können sowie des weiteren vorausgesetzt, daß irgendein Stickstoff durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wie auch unter der Voraussetzung, daß A an einen Kohlenstoff der aromatischen heterozyklischen Gruppe gebunden sein muß, sofern es sich bei A um OCO oder NHCO handelt;
- (IX) eine Alkenyl-Gruppe von 2 bis 10 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer Doppelbindung;
- (X) eine Alkenyl-Gruppe von 2 bis 10 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer Doppelbindung sowie substituiert durch ein Glied, welches ausgewählt wurde unter
- (a) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen;
- (b) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluormethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Acylsulfonamido (1 bis 15 Kohlenstoffatome) sowie 5-Tetrazole ausgewählt werden; und
- (c) Ureidocarbonyl.
- R⁴ und R⁶ sind jeweils Wasserstoff;
- n = 1; und
- A wird unter



ausgewählt.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung nach Punkt 1

- R¹ für Isopropyl steht;
- R² wird ausgewählt unter:
- (I) einer Alkyl-Gruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen;
- (II) (q) Ethyl, substituiert durch Aralkoxycarbonyl, wobei die Aralkoxy-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
- (w) Butyl, substituiert durch ein Arylsulfonamido, wobei der Aryl-Anteil 6 Kohlenstoffatome aufweist;
- (x) Ethyl, substituiert durch Acylsulfonamido mit 7 Kohlenstoffatomen;
- (z) Butyl, substituiert durch Aralkyloxycarbonylamino, wobei der Aralkoxy-Anteil 7 Kohlenstoffatome enthält;
- (cc) Methyl, substituiert durch ein Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen; und
- (III) Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen,
- R³ wird ausgewählt unter:
- (I) verzweigtem Alkyl mit 4 Kohlenstoffatomen;
- (II) einer Alkyl-Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen und 2 Sauerstoffatomen;
- (III)-(k) Ethyl, substituiert durch Arylcarbonylamino, wobei der Aryl-Anteil 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (l) Ethyl, substituiert durch ein Aralkylcarbonylamino, wobei der Aralkyl-Anteil 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (n) Ethyl, substituiert durch Aralkylaminocarbonyl, wobei das Alkyl 7 Kohlenstoffatome enthält;
- (o) eine 2 oder 10 Kohlenstoffatome enthaltende und durch Carboxy substituierte Alkyl-Gruppe;
- (w) eine Alkyl-Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen und substituiert durch Arylsulfonamido, wobei der Aryl-Anteil 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (x) Ethyl, substituiert durch ein Acylsulfonamid, welches unter 2-(Methylsulfaminocarbonyl)ethyl, 2-(Phenylsulfonaminocarbonyl)ethyl, 2-[(1-Adamantyl)sulfonaminocarbonyl]ethyl und 2-[(1-Naphthyl)sulfonaminocarbonyl]ethyl ausgewählt wurde;
- (y) eine Alkyl-Gruppe mit 2 oder 10 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch Methoxycarbonyl;
- (z) eine Alkyl-Gruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und durch Aralkoxycarbonyl substituiert, wobei der Aralkoxy-Anteil 7 Kohlenstoffatome enthält;
- (aa) ein Alkyl mit 5 Kohlenstoffatomen und durch Aryloxycarbonylamino substituiert, wobei der Aryloxy-Anteil 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb) Ethyl, substituiert durch ein Alkoxy-carbonylamino, wobei die Alkyl-Gruppe 4 Kohlenstoffatome enthält; sowie ein Alkyl mit 5 Kohlenstoffatomen und substituiert durch ein Alkyloxycarbonylamino, wobei die Alkoxy-Gruppe 2 Kohlenstoffatome enthält und auf dem endständigen Kohlenstoff über eine direkte Verbindung an ein

- Kohlenstoffatom einer aromatischen heterozyklischen Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen und 1 Stickstoffatom substituiert ist;
- (bb)-(3) eine Propyl-Gruppe, substituiert durch ein Aryloxyalkylcarbonylamin, wobei die Aryl-Gruppe 6 Kohlenstoffatome enthält und die Alkyl-Gruppe Methyl ist;
 - (cc) Methyl oder Butyl, substituiert durch Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen; sowie eine verzweigte Alkyl-Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen und substituiert durch zwei Aryl-Gruppen, von denen jede 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (dd) ein Glied, ausgewählt unter einem Alkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen sowie substituiert mit einem Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Aryl des weiteren durch Carboxy substituiert ist; Methyl, substituiert durch ein Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Aryl des weiteren durch Methoxycarbonyl substituiert ist; Ethyl, substituiert durch ein Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Aryl des weiteren durch Ethoxycarbonyl substituiert ist; sowie Ethyl, substituiert durch ein Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Aryl des weiteren durch ein Acylsulfonamid mit 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist;
 - (ee) Ethyl, substituiert durch ein Cycloalkyl mit 10 Kohlenstoffatomen;
 - (ff) Ethyl, substituiert durch eine aliphatische heterozyklische Verbindung mit 4 Kohlenstoffatomen, einem Stickstoffatom und einem Sauerstoffatom;
 - (gg) ein Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und substituiert durch eine aromatische heterozyklische Verbindung mit 4 Kohlenstoffatomen und einem Schwefelatom; und Ethyl, substituiert durch eine aromatische heterozyklische Verbindung mit 5 Kohlenstoffatomen und einem Stickstoffatom;
 - (jj)-(1) eine Alkyl-Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen und substituiert durch ein Arylureido, wobei der Aryl-Anteil 6 Kohlenstoffatome enthält und wobei der Aryl-Anteil des weiteren durch Ethoxycarbonyl oder Carboxy substituiert ist;
 - (zz) Propyl, substituiert durch Aryloxy, wobei das Aryl 6 Kohlenstoffatome enthält; eine verzweigte Alkyl-Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch 2 Aryloxy-Gruppen, von denen jede 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (zzz) durch eine Aryloxy-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Methyl oder Propyl, wobei die Aryloxy-Gruppe des weiteren durch Aminocarbonyl substituiert ist; sowie durch Aryloxy mit 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Methyl, wobei die Aryloxy-Gruppe des weiteren durch Ethoxycarbonyl substituiert ist;
 - (IV) eine Aryl-Gruppe mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen;
 - (V) eine Aryl-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen, substituiert durch ein Glied, welches ausgewählt wurde unter Fluor, Hydroxy, Carboxy, Methoxy, Ethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylcarbonylamino, ein Acylsulfonamid mit 2 Kohlenstoffatomen, ein Acylsulfonamid mit 7 Kohlenstoffatomen, ein Acylsulfonamid mit 11 Kohlenstoffatomen, ein Acylsulfonamid mit 14 Kohlenstoffatomen; eine Aryl-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen und substituiert durch 2 Chloratome; und eine Aryl-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch eine Chlor- und eine Amino-Gruppe;
 - (VI) ein Cycloalkyl mit 10 Kohlenstoffatomen;
 - (VI)-(1) ein Cycloalkyl mit 5 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch Carboxy oder Ethoxycarbonyl; und
 - (X) eine Alkenyl-Gruppe mit 2 Kohlenstoffatomen und substituiert durch ein Glied, welches ausgewählt wurde unter Carboxy, Carboxyphenyl, Ethoxycarbonyl, Ureidocarbonyl, Acylsulfonamido, und 4-Carboxyphenyl.
- R⁴ ist Wasserstoff;
R⁵ wird ausgewählt unter;
(I) n-Butyl;
(II) (q) durch Aralkoxycarbonyl substituiertes Ethyl, wobei das Aralkoxy 7 Kohlenstoffatome enthält; und
(II) (z) durch Aralkyloxycarbonylamino substituiertes Butyl, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
A entspricht der obigen Definition; und
n = 1.

4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Verbindung nach Punkt 1 ausgewählt wird unter jener Gruppe, welche sich zusammensetzt aus:

- 1) 3S(oder R)-Phenylmethoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 2) 3(RS)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 3) 3(RS)-[(4-Ethoxycarbonyl)phenyl]aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 4) 3(RS)-[(4-Carboxyphenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 5) 3(RS)-[(4-Phenylbutyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 6) 3(RS)-2[2-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 7) 3(RS)-[(4-Methoxyphenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 8) 3(RS)-N², N⁶-Di[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 9) 3(RS)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-phenylalanyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 10) 3(RS)-[2-(Methoxycarbonyl)ethylcarbonyl]-L-norleucyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 11) 3(RS)-[(2-Carboxyethyl)carbonyl]-L-norleucyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 12) 3(RS)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-alpha-glutamyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid phenylmethylester;
- 13) 3(RS)-N²-[2-(Methoxycarbonyl)ethylcarbonyl]-N⁶-[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 14) 3(RS)-N²-[(2-Carboxyethyl)carbonyl]-N⁶-[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 15) 3S(oder R)-N², N⁶-Di[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 16) 3(RS)-(1-Naphthylcarbonyl)-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 17) 3(RS)-[4-(Methylsulfonylaminocarbonyl)phenylaminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;

- 20) 3(RS)-Phenoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 21) 3(RS)-[2-(2-Pyridyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 22) 3(RS)-[4-(Phenylsulfonylaminocarbonyl)phenylaminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 23) 3(RS)-[2-(3-Thiophenyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 24) 3(RS)-(Phenylmethoxycarbonyl)-L-alpha-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 25) 3(RS)-(Phenoxycarbonyl)-L-alpha-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 26) 3(RS)-N²-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 27) 3(RS)-[2-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-yl)ethoxycarbonyl]-L-alpha-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 28) 3(RS)-[4-(Hydroxycarbonylphenyl)aminocarbonyl]-L-alpha-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 29) 3(RS)-N⁶-Phenylmethoxycarbonyl-N²-phenylsulfonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 30) 3(RS)-[Z-(4-Aminocarbonylamino-1,4-dioxo-2-butenyl)]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 31) 3(RS)-Phenylaminocarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 32) 3(RS)-[[4-[(1-Naphthylsulfonyl)aminocarbonyl]phenyl]amino-carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 33) 3(RS)-N²-(4-Hydroxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 34) 3(RS)-[4-(Hydroxycarbonylphenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 35) 3(RS)-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-yl)sulfonyl-L-alpha-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 36) 3(RS)-[4-(Methoxycarbonylphenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 37) 3(RS)-[4-(Hydroxycarbonylphenyl)aminocarbonyl]-L-phenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 38) 3(RS)-[4-(Methoxycarbonylphenyl)methoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 39) 3(RS)-[E-3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-1-oxotrop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 40) 3(RS)-[2-(Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 41) 3(RS)-4-[(4-Nitrophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 42) 3(RS)-Phenylmethoxycarbonyl-L-glutamyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid-phenylmethylester;
- 43) 3(S oder R)-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-yl)sulfonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 44) 3(RS)-Phenylmethoxycarbonyl-L-[5-(phenylsulfonylamino)glutamyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 45) 3(RS)-[4-(Phenylsulfonylaminocarbonyl)phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 46) 3(RS)-[4-[(4-Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 47) 3(RS)-4-(1-Naphthylsulfonylamino)-1,4-dioxobutyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 48) 3(RS)-[2-(4-Aminocarbonylphenoxy)-1-oxoethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 49) 3(RS)-[4-(Hydroxycarbonylphenyl)methoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 50) 3(RS)-[4-[4-(1-Amino-2-oxoethyl)phenoxy]-1-oxobutyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 51) 3(RS)-E-[3-(4-Hydroxycarbonylphenyl)-1-oxoprop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 52) 3(RS)-[2-(4-Ethoxycarbonylphenoxy)-1-oxoethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 53) 3(RS)-[3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-1-oxopropyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 54) 3(RS)-4-Hydroxybenzoyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 55) 3(RS)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 56) 3(RS)-[3-(4-Hydroxycarbonylphenyl)-1-oxopropyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 57) 3(RS)-[3-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenyl]-1-oxopropyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 58) 3(RS)-E-[3-[4-(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenyl]-1-oxoprop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 59) 3(RS)-[1-[4-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]phenylmethyl]aminocarbonyl]phenyl]-1-oxomethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 60) 3(R oder S)-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-yl)sulfonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 61) 3(S oder R)-[4-(Phenylsulfonylaminocarbonyl)phenylaminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 62) 3(S oder R)-Phenylmethoxycarbonyl-L-phenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 63) 3(S oder R)-[4-[(4-Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;

- 64) 3S(oder R)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]-phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 65) 3S(oder R)-Phenylmethoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 66) 3S(oder R)-[(4-Carboxyphenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 67) 3(RS)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 68) 3(RS)-N²,N⁶-Di(phenylmethoxycarbonyl)-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 69) 3(RS)-[1,4-Dioxo-4-(phenylsulfonylamino)butyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 70) 3(RS)-[4-(Methylsulfonylamino)-1,4-dioxobutyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 71) 3(RS)-N²-[1,4-Dioxo-4-(phenylsulfonylamino)butyl]-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid; und
- 72) 3(RS)-[1,4-Dioxo-4-[(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)sulfonylamino]-butyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

5. Verfahren nach Punkt 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Verbindung nach Punkt 1 ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus:

- 1) 3(RS)-[(4-Carboxyphenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 2) 3(RS)-[(2-Carboxyethyl)carbonyl]-L-norleucyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 3) 3(RS)-N²-[(2-Carboxyethyl)carbonyl]-N⁶-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 4) 3(RS)-[4-(Methylsulfonylaminocarbonyl)phenylaminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 5) 3(RS)-[4-(Phenylsulfonylaminocarbonyl)phenylaminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 6) 3(RS)-[4-Hydroxycarbonyl(phenyl)aminocarbonyl-L-alpha-aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 7) 3(RS)-[Z-(4-Aminocarbonylamino-1,4-dioxo-2-butenyl)]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 8) 3(RS)-[4-[(1-Naphthylsulfonyl)aminocarbonyl]phenyl]aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 9) 3(RS)-N²-(4-Hydroxycarbonyl(phenyl)aminocarbonyl)-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 10) 3(RS)-[4-Hydroxycarbonyl(phenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 11) 3(RS)-[4-Hydroxycarbonyl(phenyl)aminocarbonyl-L-phenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 12) 3(RS)-4-[(4-Nitrophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 13) 3(RS)-Phenylmethoxycarbonyl-L-[5-(phenylsulfonylamino)glutamy]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 14) 3(RS)-[4-(Phenylsulfonylaminocarbonyl)phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 15) 3(RS)-[4-[(4-Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 16) 3(RS)-4-(1-Naphthylsulfonylamino)-1,4-dioxobutyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 17) 3(RS)-[4-Hydroxycarbonyl(phenyl)methoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 18) 3(RS)-E-[3-(4-Hydroxycarbonyl(phenyl)-1-oxoprop-2-enyl)]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 19) 3(RS)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 20) 3(RS)-[3-(4-Hydroxycarbonyl(phenyl)-1-oxopropyl)]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 21) 3(RS)-[3-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenyl]-1-oxopropyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 22) 3(RS)-E-[3-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenyl]-1-oxoprop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 23) 3S(oder R)-[4-(Phenylsulfonylaminocarbonyl)phenylaminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 24) 3S(oder R)-[4-[(4-Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 25) 3S(oder R)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenyl-carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 26) 3S(oder R)-[(4-Carboxyphenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 27) 3(RS)-[1,4-Dioxo-4-(phenylsulfonylamino)butyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
- 28) 3(RS)-[4-(Methylsulfonylamino)-1,4-dioxobutyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid; und
- 29) 3(RS)-N²-[1,4-Dioxo-4-(phenylsulfonylamino)butyl]-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

6. Verfahren nach Punkt 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Verbindung nach Punkt 1 ausgewählt wird unter:

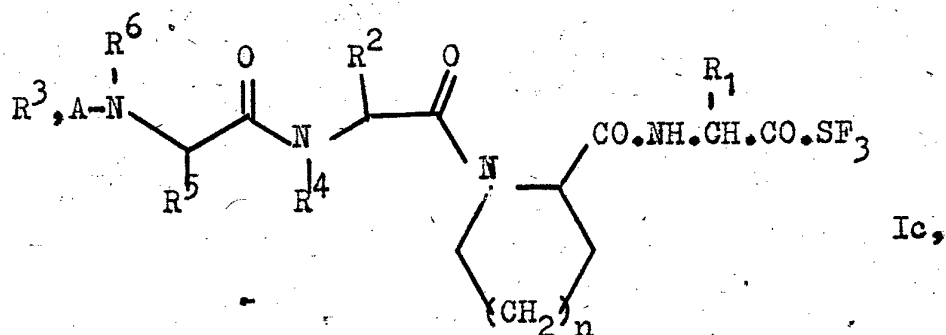
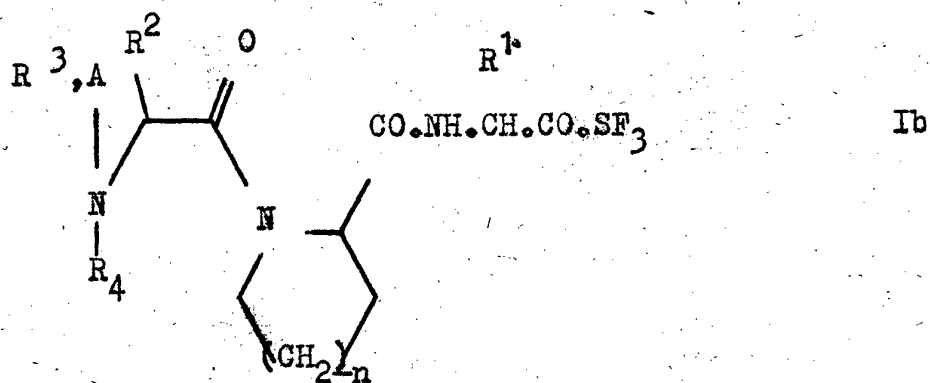
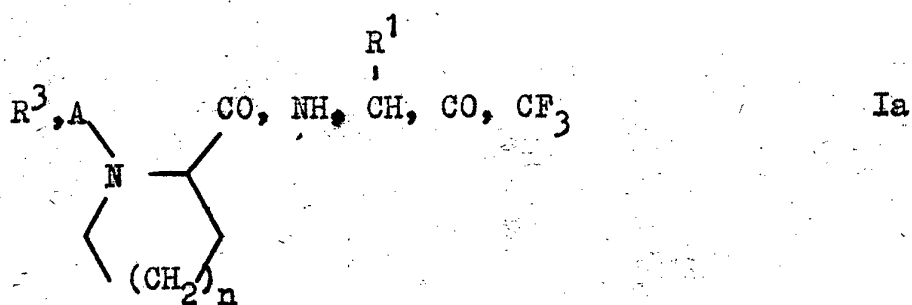
- 1) 3(RS)-[[4-[(1-Naphthylsulfonyl)aminocarbonyl]phenyl]aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
 - 2) 3(RS)-[4-[(4-Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
 - 3) 3(RS)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid;
 - 4) 3S(oder R)-[4-[(4-Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid; und
 - 5) 3S(oder R)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.
7. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es sich bei dem genannten Säureadditionssalz um ein mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Fumarsäure oder Essigsäure gebildetes Salz handelt.
 8. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es sich bei dem genannten Basenadditionssalz um ein mit einem Alkalimetallhydroxid, Alkalimetallcarbonat, Alkalimetallbicarbonat, Erdalkalihydroxid oder einem organischen Aminsatz gebildetes Salz handelt.
 9. Verfahren nach Punkt 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Oxidation unter Verwendung eines aus der folgenden Gruppe ausgewählten Gliedes beinhaltet:
 - (a) Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und ein tertiäres Amin in Methylenchlorid;
 - (b) Essigsäureanhydrid und Dimethylsulfoxid;
 - (c) Chromtrioxid-Pyridin-Komplex in Methylenchlorid; und
 - (d) Dess-Martin Periodinan in Methylenchlorid.
 10. Verfahren nach Punkt 9, **gekennzeichnet dadurch**, daß die genannte Oxidation die Verwendung von Dess-Martin Periodinan in Methylenchlorid umfaßt.
 11. Verfahren nach Punkt 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß es des weiteren das Bilden einer zweiten Verbindung der Formel Ia, Ib oder Ic mit einer Carboxy-Gruppe in R^2 , R^3 oder R^5 aus der genannten ersten Verbindung der Formel Ia, Ib bzw. Ic beinhaltet, wobei die genannte erste Verbindung in R^2 , R^3 oder R^5 eine Carbonsäureester-Gruppe enthält und wobei das genannte Verfahren das Umwandeln der genannten Carbonsäureester-Gruppe in die entsprechende Carboxy-Gruppe beinhaltet.
 12. Verfahren nach Punkt 11, **gekennzeichnet dadurch**, daß es das Umwandeln der genannten Carbonsäureester-Gruppe in die entsprechende Carboxy-Gruppe mittels Hydrolyse beinhaltet.
 13. Verfahren nach Punkt 8 oder 11, **gekennzeichnet dadurch**, daß es des weiteren das Bilden einer dritten Verbindung der Formel Ia, Ib oder Ic mit einer Sulfonylaminocarbonyl-Gruppe in R^2 , R^3 oder R^5 aus der genannten ersten oder der genannten zweiten Verbindung der Formel Ia, Ib bzw. Ic beinhaltet, wobei die genannte erste oder die genannte zweite Verbindung in R^2 , R^3 oder R^5 eine Carboxy-Gruppe enthält und wobei dies durch Verknüpfen der genannten Carboxy-Gruppe mit der Amino-Gruppe eines Sulfonamids erfolgt.
 14. Verfahren nach Punkt 13, **gekennzeichnet dadurch**, daß es sich eines Verknüpfungsverfahrens bedient, welches ausgewählt wird unter Verwendung eines Gliedes der folgenden Gruppe:
 - (a) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid und 4-Dimethylaminopyridin in Methylenchlorid; und
 - (b) 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid und 4-Dimethylaminopyridin in Methylenchlorid.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung bestimmter trifluoromethylketon-substituierter Peptidderivate, welche ihrerseits humane Leukozytenelastase (HLE) inhibieren, wodurch sie stets dann nützlich sind, wenn eine derartige Inhibition erwünscht ist, so etwa als Forschungshilfsmittel in pharmakologischen, diagnostischen und damit verwandten Untersuchungen sowie bei der Behandlung degenerativer Gewebeerkrankungen wie etwa Lungenemphysem, Atherosklerose, Rheumatoidarthritis und Osteoarthritis bei Warmblütern. Die Erfindung umfaßt weiter Intermediärprodukte, die der Synthese dieser Peptidderivate dienen, Verfahren zu ihrer Herstellung, derartige Peptidderivate enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie Methoden ihrer Anwendung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Der naheliegendste Stand der Technik ist die den Anmeldern besitzende europäische Patentanmeldung, Veröffentlichungs-Nr. 124317, die am 7. November 1984 veröffentlicht wurde und die die Produktion von einer in Beziehung stehenden Serie von Peptidinhibitoren zu Humanleukozytenelastase enthält, aber die eine Ardehydgruppe an dem endständigen C-Atom anstelle der Trifluoracetylgruppe von der gegenwärtigen Verbindung der Formel I:



worin die Substituenten die in der folgenden Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen.

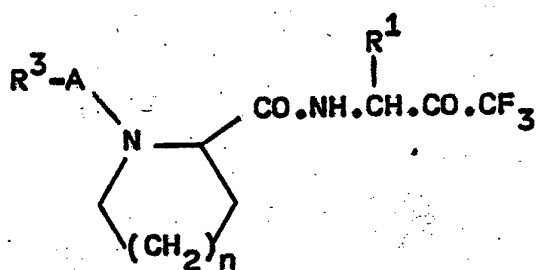
Ziel der Erfindung

Mit der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung neuer trifluormethylketon-substituierter Peptidderivate zur Verfügung gestellt, die humane Leukozytenelastase inhibieren und somit als Elastase-Inhibitoren wirken.

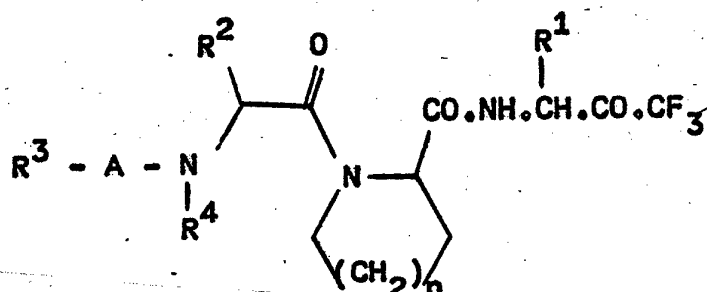
Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen, die als Elastase-Inhibitoren anwendbar sind, bereitzustellen.

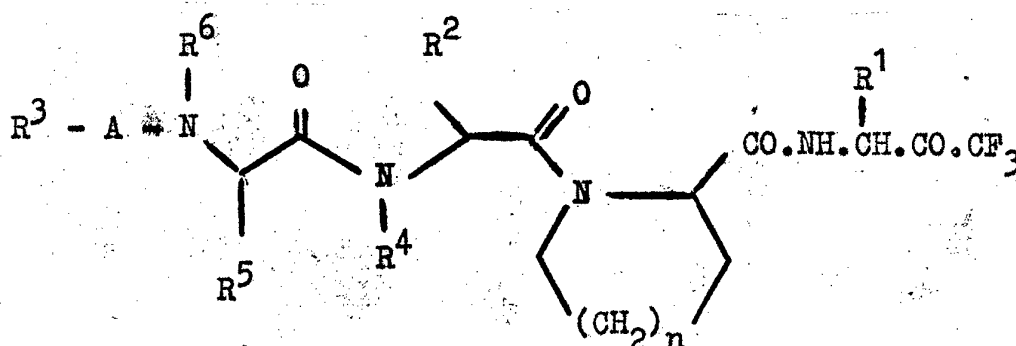
Die substituierten Peptide der vorliegenden Erfindung können durch die folgenden Formeln Ia, Ib und Ic dargestellt werden:



Ia



Ib



Ic

wobei gilt

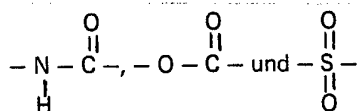
R^1 ist Alkyl;

R^2 und R^5 stehen für Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl, Aralkyl, substituiertes Aralkyl oder substituiertes Aryl;

R^3 ist Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Aryl, substituiertes Aryl, Aralkyl, substituiertes Aralkyl, eine aliphatische heterozyklische Verbindung, eine substituierte aliphatische heterozyklische Verbindung, eine aromatische heterozyklische Verbindung oder eine substituierte aromatische heterozyklische Verbindung;

R^4 und R^6 stehen für Wasserstoff oder Methyl;

A wird unter jener Gruppe ausgewählt; welche aus $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,



besteht; und

n ist 0, 1 oder 2;

sowie gegebenenfalls deren Säure- und Basenadditionssalze.

Verbindungen der Formeln Ia, Ib bzw. Ic werden im folgenden als Dipeptide, Tripeptide bzw. Tetrapeptide bezeichnet.

Zu den erfindungsgemäßen Verbindungen gehören jene, bei denen

R^1 einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, besser noch 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, entspricht;

(r) Alkanoyloxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

(s) Aroyloxy, wobei der Aryl-Anteil 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;

(t) Aralkanoyloxy mit 8 bis 14 Kohlenstoffatomen;

(u) Alkylsulfonamido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

(v) Aralkylsulfonamido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;

(w) Arylsulfonamido, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;

(x) Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) einschließlich Acylsulfonamido, wobei die Acyl-Gruppe 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthält, wenn sie den Endteil des Acylsulfonamids darstellt sowie unter der Voraussetzung, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid dieses Aryl weiterhin durch ein unter Fluor, Chlor, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;

- (y) Alkoxy-carbonyl, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (z) Aralkoxy-carbonylamino, wobei die Aralkoxy-Gruppe 8 bis 13 Kohlenstoffatome (z. B. Benzyloxy-carbonylamino) enthält;
- (aa) Aryloxy-carbonylamino, wobei die Aryloxy-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb) Alkoxy-carbonylamino, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (cc) Aryl mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen (z. B. Phenyl, Biphenyl, Naphthyl);
- (dd) Aryl mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen und substituiert durch 1 bis 3 Glieder, ausgewählt unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Trifluoromethyl, Hydroxy, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome)

R^2 und R^5 werden jeweils unabhängig voneinander aus jener Gruppe ausgewählt, welche sich zusammensetzt aus:

- (I) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen;
 - (II) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch mindestens ein Glied substituiert ist, welches aus jener Gruppe ausgewählt wird, die sich zusammensetzt aus:
 - (a) Hydroxy;
 - (b) Amino;
 - (c) Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;
 - (d) Dialkylamino, wobei jede Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (e) Alkanoyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;
 - (f) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
 - (g) Aralkanoyl mit 8 bis 13 Kohlenstoffatomen;
 - (h) Amido, das über entweder eines seiner Stickstoffatome oder eines seiner Kohlenstoffatome an die Alkyl-Gruppe angelagert sein kann;
 - (i) Alkylcarbonylamino, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (j) Alkylaminocarbonyl, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (k) Arylcarbonylamino, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
 - (l) Aralkylcarbonylamino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
 - (m) Arylaminocarbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
 - (n) Aralkylaminocarbonyl, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
 - (o) Carboxy;
 - (p) Aryloxy-carbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
 - (q) Aralkoxy-carbonyl, wobei die Aralkoxy-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält; und dies unter der Voraussetzung, daß wenn das Acylsulfonamido ein Aryl enthält, das Aryl weiter durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert werden kann;
 - (ee) Cycloalkyl mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl);
 - (ff) Alkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 - (gg) Aralkylureido, wobei die Aralkyl-Gruppe 8 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
 - (hh) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält; und
 - (III) einer Aryl-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen wie z. B. Phenyl.
- R^3 wird aus jener Gruppe ausgewählt, welche sich zusammensetzt aus:
- (I) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen;
 - (II) einer Aryl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sowie von 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wird;
 - (III) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sowie wahlweise 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt ist und die auf mindestens einem der Kohlenstoff- oder Stickstoffatome durch 1 bis 3 Glieder substituiert ist, welche unabhängig voneinander aus jener Gruppe ausgewählt werden, welche sich zusammensetzt aus:

Für Kohlenstoff:

- (a) Hydroxy, unter der Voraussetzung, daß es sich nicht auf einem direkt an A gebundenen Kohlenstoffatom befinden darf;
- (b) Amino, unter der Voraussetzung, daß es sich nicht auf einem direkt an A gebundenen Kohlenstoffatom befinden darf;
- (c) Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen unter der Voraussetzung, daß es sich nicht auf einem direkt an A gebundenen Kohlenstoffatom befinden darf;
- (d) Dialkylamino, wobei jede Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält sowie unter der Voraussetzung, daß es sich nicht auf einem direkt an A gebundenen Kohlenstoffatom befinden darf;
- (e) Alkanoyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;
- (f) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (g) Aralkanoyl mit 8 bis 13 Kohlenstoffatomen;
- (h) Amido, das entweder über eines seiner Stickstoffatome oder eines seiner Kohlenstoffatome an die Alkyl-Gruppe angelagert sein kann;
- (i) Alkylcarbonylamino, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (j) Alkylaminocarbonyl, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (k) Arylcarbonylamino, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (k)-(1) Arylcarbonylamino, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält und durch ein unter Carboxy, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 3 Alkoxy-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ausgewähltes Glied substituiert ist sowie unter der Voraussetzung, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
- (l) Aralkylcarbonylamino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;

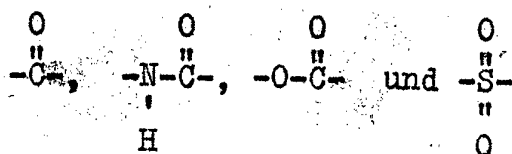
- (l)-(1) Aralkylcarbonylamino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält und durch ein unter Carboxy, Alkoxy, Carbonyl mit 1 bis 3 Alkoxy-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ausgewähltes Glied substituiert ist sowie unter der Voraussetzung, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
- (m) Arylaminocarbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (n) Aralkylaminocarbonyl, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (o) Carboxy;
- (p) Aryloxy, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (q) Aralkoxy, wobei die Aralkoxy-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (r) Alkanoyloxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;
- (s) Aroyloxy, wobei der Aryl-Anteil 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (t) Aralkanoyloxy mit 8 bis 13 Kohlenstoffatomen;
- (u) Alkylsulfonamido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (u)-(1) Cycloalkylsulfonamido, wobei der Cycloalkyl-Anteil 3 bis 15 Kohlenstoffatome enthält (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl);
- (v) Aralkylsulfonamido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (w) Arylsulfonamido, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (x) Acylsulfonamid (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome) einschließlich Acylsulfonamido, wobei die Acyl-Gruppe 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthält, wenn sie die Endportion des Acylsulfonamids darstellt sowie vorausgesetzt, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
- (y) Alkoxy, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (z) Aralkoxy, wobei die Aralkoxy-Gruppe 8 bis 13 Kohlenstoffatome enthält (z. B. Benzyloxy, Carbonylamino);
- (z)-(1) Aralkylaminocarbonyloxy, wobei die Aralkyl-Gruppe 8 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (z)-(2) Aryloxy, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (z)-(3) Aryloxy, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält und durch ein Glied substituiert ist, welches unter Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl mit 1 bis 3 Alkyl-Kohlenstoffatomen, Alkoxy, Carbonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und Carboxy ausgewählt wurde;
- (aa) Aryloxy, wobei die Aryloxy-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (aa)-(1) Arylaminocarbonyloxy, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb) Alkoxy, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb)-(1) Alkoxy, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und wahlweise über Kohlenstoff an einen Kohlenstoff einer aromatischen heterozyklischen Gruppe gemäß Beschreibung in (gg) unter R³ gebunden ist;
- (bb)-(2) Alkoxy, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, substituiert durch eine aliphatische heterozyklische Gruppe, nach der in (ff) unter R³ gegebenen Beschreibung;
- (bb)-(3) Aryloxy, wobei das Aryl 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält und das Alkyl 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;
- (bb)-(4) Alkylaminocarbonyloxy, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (cc) Aryl mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen (z. B. Phenyl, Naphthyl, Biphenyl);
- (cc)-(1) Aryloxy mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen;
- (dd) Aryl mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen und durch 1 bis 3 Glieder substituiert, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy, Carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome) ausgewählt werden, sowie unter der Voraussetzung, daß wenn das Acylsulfonamid ein Aryl enthält, dieses Aryl dann des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert werden kann;
- (dd)-(1) Aryloxy mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen und auf Kohlenstoff durch 1 bis 3 Glieder substituiert, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy, Carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl, 5-Tetrazolo, Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome) ausgewählt werden, sowie unter der Voraussetzung, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
- (ee) Cycloalkyl mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl);
- (ee)-(1) Cycloalkyloxy mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen;
- (ff) eine aliphatische heterozyklische Gruppe von mindestens 4 Atomen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, wobei jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff (z. B. Morphin, Piperazin) ausgewählt wurde, wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann und wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe an jedem beliebigen Stickstoff mit einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkanoyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxy, Carbonyl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aryloxy, Carbonyl-Gruppe mit 7 bis 13 Aralkyl-Kohlenstoffatomen oder einer Alkoxy, Carbonyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;

- (ff)-(1) eine aliphatische heterozyklische Oxy-Gruppe, wobei die Oxy-Bindung direkt an ein Kohlenstoffatom der aliphatischen heterozyklischen Gruppe angeschlossen ist, wobei diese aliphatische heterozyklische Gruppe aus mindestens 5 Atomen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen besteht, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff (z. B. Morphin, Piperazin) ausgewählt wurde, wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe wahlweise 1 oder 2 Doppelbindungen enthalten kann und wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe an jedem Stickstoffatom mit einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkanoyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxycarbonyl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aryloxycarbonyl-Gruppe mit 7 bis 13 Aralkyl-Kohlenstoffatomen oder einer Alkylloxycarbonyl-Gruppe mit 1 bis 6 Alkyl-Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (gg) eine aromatische heterozyklische Gruppe mit (1) 1 bis 15 Kohlenstoffatomen sowie 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde sowie mit (2) 1 bis 3 fünf- oder sechsgliedrigen Ringen, von denen zumindest einer aromatisch ist, und wobei — wahlweise — bis zu 3 Kohlenstoffatome des/der aromatischen Rings/Ringe mit einem Glied jener Gruppe substituiert sein können, die sich aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome) sowie Aminocarbonyl zusammensetzt sowie vorausgesetzt ferner, daß jedes beliebige Stickstoffatom durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (gg)-(1) eine aromatische heterozyklische Oxy-Gruppe, wobei die Oxy-Bindung direkt an ein Kohlenstoffatom einer aromatischen heterozyklischen Gruppe mit (1) 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen angeschlossen ist, von denen jedes unabhängig voneinander unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde sowie mit (2) 1 bis 3 fünf- oder sechsgliedrigen Ringen, von denen zumindest einer aromatisch ist, und wobei — wahlweise — bis zu 3 Kohlenstoffatome des/der aromatischen Rings/Ringe mit einem Glied jener Gruppe substituiert sein können, die sich aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome) sowie Aminocarbonyl zusammensetzt sowie vorausgesetzt ferner, daß jedes beliebige Stickstoffatom durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (hh) Alkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (hh)-(1) Cycloalkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 3 bis 15 Kohlenstoffatome enthält;
- (ii) Alkylureido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (jj) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (jj)-(1) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält und durch 1 bis 3 Glieder substituiert ist, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxycarbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl, 5-Tetrazolo sowie Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome) einschließlich Acylsulfonamid ausgewählt wurden, wobei die Acyl-Gruppe bei Vorliegen in der Endportion des Acylsulfonamids 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthält sowie ferner unter der Voraussetzung, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;

Für Stickstoff:

- (a) Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;
- (b) Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen;
- (c) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (d) Aralkanoyl mit 8 bis 14 Kohlenstoffatomen;
- (e) Formyl;
- (f) eine aliphatische heterozyklische Gruppe, bei der die Amino-Bindung direkt an einen Kohlenstoff einer aliphatischen heterozyklischen Gruppe gemäß Definition in (ff) für die Kohlenstoff-Substituenten angeschlossen ist;
- (g) eine aromatische heterozyklische Gruppe, bei der die Amino-Bindung direkt an einen Kohlenstoff der in (gg) für die Kohlenstoff-Substituenten definierten aromatischen heterozyklischen Gruppe angeschlossen ist;
- (IV) eine Aryl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen;
- (V) eine Aryl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen, in geeigneter Weise substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Hydroxy, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkylcarbonylamino mit 1 bis 6 Alkyl-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ausgewählt wurden, sowie vorausgesetzt, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann;
- (VI) eine Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl);
- (VI)-(1) eine Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl), substituiert durch ein unter Carboxy und Alkoxycarbonyl ausgewähltes Glied, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält;
- (VII) eine aliphatische heterozyklische Gruppe von mindestens 5 Atomen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde (z. B. Morphin, Piperazin), die an jedem Stickstoff mit einem Glied substituiert sein kann, welches unter einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkanoyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxycarbonyl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aralkoxycarbonyl-Gruppe mit 7 bis 13 Aralkyl-Kohlenstoffatomen und einer Alkoxycarbonyl-Gruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen ausgewählt wurde, vorausgesetzt, daß wenn A für OCO oder NHCO steht, A an ein Kohlenstoffatom der aliphatischen heterozyklischen Gruppe gebunden sein muß;

- (VIII) eine aromatische heterozyklische Gruppe mit (a) 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde, sowie mit (b) 1 bis 3 fünf- oder sechsgliedrigen Ringen, von denen mindestens einer aromatisch ist und wobei wahlweise bis zu 3 Kohlenstoffatome des/der aromatischen Rings/e an irgendeinem Kohlenstoffatom mit einem Glied der aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und Carboxy bestehenden Gruppe substituiert sein können sowie weiter vorausgesetzt, daß irgendein Stickstoff durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wie auch unter der Voraussetzung, daß A an einen Kohlenstoff der aromatischen heterozyklischen Gruppe gebunden sein muß, wenn es sich bei A um OCO oder NHCO handelt;
- (IX) eine Alkenyl-Gruppe von 2 bis 10 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer Doppelbindung; und
- (X) eine Alkenyl-Gruppe von 2 bis 10 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer Doppelbindung, substituiert durch ein Glied, welches ausgewählt wurde unter
- (a) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen;
- (b) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (d. h. Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) (1 bis 15 Kohlenstoffatome) ausgewählt wurden, sowie vorausgesetzt, daß bei Vorhandensein eines Aryls im Acylsulfonamid das Aryl des weiteren durch ein unter Fluor, Chlor, Brom, Iod und Nitro ausgewähltes Glied substituiert sein kann; und
- (c) Ureidocarbonyl.
- R⁴ und R⁶ werden unabhängig voneinander unter Wasserstoff oder Methyl ausgewählt;
- n ist 0, 1 oder 2; und
- A wird unter



ausgewählt; und

gegebenenfalls deren Säure- und Basenadditionssalze.

Spezielle Werte für erfindungsgemäße Verbindungen beinhalten die folgenden Glieder der oben definierten Gruppen:

- R¹ ist eine Alkyl-Gruppe mit 3 Kohlenstoffatomen;
- R² und R⁵ werden jeweils unabhängig unter jener Gruppe ausgewählt, welche sich zusammensetzt aus:
- (I) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (II) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, substituiert durch mindestens ein Glied, welches ausgewählt wurde unter:
- (e) Alkanoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;
- (f) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält (z. B. Phenyl oder Naphthyl);
- (g) Aralkanoyl mit 8 Kohlenstoffatomen (z. B. Phenylacetyl);
- (h) Amido, das entweder mit einem seiner Stickstoffatome oder einem seiner Kohlenstoffatome an die Alkyl-Gruppe angeschlossen sein kann;
- (i) Alkylcarbonylamino, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthält;
- (j) Alkylaminocarbonyl, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthält;
- (k) Arylcarbonylamino, wobei die Aryl-Gruppe 6 Kohlenstoffatome enthält (z. B. Phenyl);
- (l) Aralkylcarbonylamino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
- (m) Arylaminocarbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (n) Aralkylaminocarbonyl, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
- (o) Carboxy;
- (p) Aryloxy-carbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (q) Alkoxy-carbonyl, wobei die Alkoxy-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
- (r) Alkanoyloxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen;
- (s) Aroyloxy, wobei der Aryl-Anteil 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (t) Aralkanoyloxy mit 8 Kohlenstoffatomen;
- (u) Alkylsulfonamido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (v) Aralkylsulfonamido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält (z. B. 1-Naphthylmethylsulfonylamino oder 4-Phenylbutylsulfonylamino);
- (w) Arylsulfonamido, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (x) Acylsulfonamido mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Phenylsulfonylaminocarbonyl);
- (y) Alkoxy-carbonyl, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthält;
- (z) Alkoxy-carbonylamino, wobei die Alkoxy-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält (z. B. Benzyloxy-carbonylamino);
- (aa) Aryloxy-carbonylamino, wobei die Aryloxy-Gruppe 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb) Alkoxy-carbonylamino, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält;
- (cc) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen (z. B. Phenyl oder Naphthyl);
- (dd) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Trifluoromethyl, Hydroxy, Alkyl (1 bis 2 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 2 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 3 Kohlenstoffatome), Carboxy, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido (1 bis 15 Kohlenstoffatome) ausgewählt wurden;
- (ee) Cycloalkyl mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl).
- (ff) Alkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthält;

- (gg) Aralkylureido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
- (hh) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält; und
- (III) eine Aryl-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen.
- R³ wird unter jene Gruppe ausgewählt, welche sich zusammensetzt aus:
- (I) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen;
- (II) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sowie 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde;
- (III) einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sowie wahlweise 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wird, sowie an mindestens einem Kohlenstoff- oder Stickstoffatom substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander unter jener Gruppe ausgewählt werden, welche sich zusammensetzt aus:

Für Kohlenstoff:

- (e) Alkanoyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;
- (f) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (g) Aralkanoyl mit 8 bis 13 Kohlenstoffatomen;
- (h) Amido, das entweder mit einem seiner Stickstoff- oder Kohlenstoffatome an die Alkyl-Gruppe angelagert sein kann;
- (i) Alkylcarbonylamino, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (j) Alkylaminocarbonyl, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (k) Arylcarbonylamino, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (k)-(1) Arylcarbonylamino, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält und durch ein unter Carboxy, Alkoxy, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 3 Alkoxy-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ausgewähltes Glied substituiert ist;
- (l) Aralkylcarbonylamino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (l)-(1) Aralkylcarbonylamino, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält und durch ein unter Carboxy, Alkoxy, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 3 Alkoxy-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo und Acylsulfonamido mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ausgewähltes Glied substituiert ist;
- (m) Arylaminocarbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (n) Aralkylaminocarbonyl, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (o) Carboxy;
- (p) Aryloxycarbonyl, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (q) Aralkoxycarbonyl, wobei die Aralkoxy-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (r) Alkanoyloxy mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen;
- (s) Aroyloxy, wobei der Aryl-Anteil 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (t) Aralkanoyloxy mit 8 bis 13 Kohlenstoffatomen;
- (u) Alkylsulfonamido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (u)-(1) Cycloalkylsulfonamido, wobei der Cycloalkyl-Anteil 3 bis 15 Kohlenstoffatome enthält (z. B. kann es sich bei dem Cycloalkyl um Cyclohexyl, Adamantyl, Norbornyl handeln), z. B. 1-Adamantylsulfonamido;
- (v) Aralkylsulfonamido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (w) Arylsulfonamido, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (x) Acylsulfonamido mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen;
- (y) Alkoxy, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält;
- (z) Aralkoxycarbonylamino, wobei die Aralkoxy-Gruppe 8 bis 13 Kohlenstoffatome enthält (z. B. Benzyloxycarbonylamino);
- (z)-(1) Aralkylaminocarbonyloxy, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (z)-(2) Aryloxy, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (z)-(3) Aryloxy, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält und durch ein unter Aminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl mit 1 bis 3 Alkyl-Kohlenstoffatomen, Alkoxy, Alkoxycarbonyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen sowie Carboxy ausgewähltes Glied substituiert ist;
- (aa) Aryloxycarbonylamino, wobei die Aryloxy-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (aa)-(1) Arylaminocarbonyloxy, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb) Alkoxy, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb)-(1) Alkoxy, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und wahlweise an einen Kohlenstoff einer aromatischen heterozyklischen Gruppe gemäß Beschreibung unter R³ in (gg) gebunden ist;
- (bb)-(2) Alkoxy, wobei die Alkoxy-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, die durch eine aliphatische heterozyklische Gruppe gemäß Beschreibung unter R³ in (ff) substituiert sind;
- (bb)-(3) Aryloxyalkylcarbonylamino, wobei das Aryl 6 oder 10 Kohlenstoffatome und das Alkyl 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb)-(4) Alkylaminocarbonyloxy, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (cc) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen (z. B. Phenyl oder Naphthyl);
- (cc)-(1) Aryloxy mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen;
- (dd) Aryl mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander ausgewählt werden unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxycarbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl, 5-Tetrazolo sowie Acylsulfonamido (1 bis 15 Kohlenstoffatome);
- (dd)-(1) Aryloxy mit 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatomen und substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander ausgewählt werden unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluoromethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxycarbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Acylsulfonamido (1 bis 15 Kohlenstoffatome), Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl und 6-Tetrazolo;
- (ee) Cycloalkyl mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl oder Norbornyl);

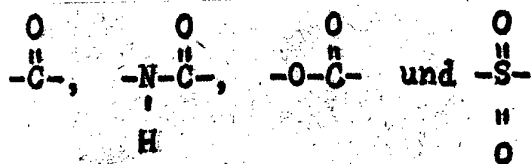
- eine aliphatische heterozyklische Gruppe von mindestens 5 Atomen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde (z. B. Morpholin, Piperazin), wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe wahlweise 1 oder 2 Doppelbindung(en) enthalten kann, wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe an irgendeinem Stickstoff mit einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkanoyl-Gruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxycarbonyl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aralkoxycarbonyl-Gruppe mit 7 bis 13 Aralkyl-Kohlenstoffatomen oder einer Alkoxycarbonyl-Gruppe mit 1 bis 6 Alkyl-Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (ff)-(1) eine aliphatische heterozyklische Oxy-Gruppe, bei der die Oxy-Bindung direkt an einen Kohlenstoff einer aliphatischen heterozyklischen Gruppe von mindestens 5 Atomen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen angeschlossen ist, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde, wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe wahlweise 1 oder 2 Doppelbindung(en) enthalten kann und wobei die aliphatische heterozyklische Gruppe an irgendeinem Stickstoff mit einer Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkanoyl-Gruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxycarbonyl-Gruppe mit 6, 10 oder 12 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aralkoxycarbonyl-Gruppe mit 7 bis 13 Aralkyl-Kohlenstoffatomen oder einer Alkoxycarbonyl-Gruppe mit 1 bis 6 Alkyl-Kohlenstoffatomen (z. B. Morpholin, Piperazin) substituiert sein kann;
- (gg) eine aromatische heterozyklische Gruppe mit (1) 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde sowie mit (2) 1 bis 2 fünf- oder sechsgliedrigen Ringen, von denen zumindest einer aromatisch ist und wobei wahlweise bis zu 3 Kohlenstoffatome des/der aromatischen Rings/Ringe mit einem Glied substituiert sein können, welches unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Methyl, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome) und Aminocarbonyl ausgewählt wurde sowie weiter vorausgesetzt, daß irgendein Stickstoffatom durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (gg)-(1) eine aromatische heterozyklische Oxy-Gruppe, bei der die Oxy-Bindung direkt an ein Kohlenstoffatom einer aromatischen heterozyklischen Gruppe angeschlossen ist, welche ihrerseits (1) 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome enthält, von denen jedes unabhängig voneinander unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde und welche (2) 1 bis 2 fünf- oder sechsgliedrige Ringe enthält, von denen zumindest einer aromatisch ist und wobei wahlweise bis zu 3 Kohlenstoffatome des aromatischen Ringes bzw. der aromatischen Ringe mit einem Glied substituiert sein können, welches unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Methyl, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome) und Aminocarbonyl ausgewählt wurde, sowie weiter vorausgesetzt, daß irgendein Stickstoffatom durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
- (hh) Alkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (hh)-(1) Cycloalkylureido, wobei die Alkyl-Gruppe 3 bis 15 Kohlenstoffatome enthält;
- (ii) Aralkylureido, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 bis 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (jj) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält;
- (jj)-(1) Arylureido, wobei die Aryl-Gruppe 6 oder 10 Kohlenstoffatome enthält und durch 1 bis 3 Glieder substituiert ist, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluormethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxycarbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Acylsulfonamido (1 bis 15 Kohlenstoffatome), Aminocarbonylalkyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Aminocarbonyl und 5-Tetrazolo ausgewählt wurden;

Für Stickstoff:

- (a) Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;
- (b) Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen;
- (c) Arylcarbonyl, wobei das Aryl 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält;
- (d) Aralkanoyl mit 8 bis 13 Kohlenstoffatomen;
- (e) Formyl;
- (f) eine aliphatische heterozyklische Amino-Gruppe, wobei die Amino-Bindung direkt an einen Kohlenstoff einer aliphatischen heterozyklischen Gruppe angeschlossen ist, wie sie in (ff) für die Kohlenstoff-Substituenten definiert wurde;
- (g) eine aromatische heterozyklische Amini-Gruppe, wobei die Amino-Bindung direkt an einen Kohlenstoff einer aromatischen heterozyklischen Gruppe angeschlossen ist, wie sie in (gg) für die Kohlenstoff-Substituenten definiert wurde;
- (IV) eine Aryl-Gruppe mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen;
- (V) eine Aryl-Gruppe mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, in geeigneter Weise substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluoromethyl, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkylcarbonylamin mit 1 bis 6 Alkyl-Kohlenstoffatomen, 5-Tetrazolo sowie Acylsulfonamido mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. 4-[(4-Chlorphenyl)-sulfonylaminocarbonyl]phenyl oder 4-[(4-Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenyl) ausgewählt wurden;
- (VI) eine Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl oder Norbornyl);
- (VI)-(1) eine Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclohexyl, Adamantyl oder Norbornyl), substituiert durch ein unter Kohlenstoff und Alkoxycarbonyl ausgewähltes Glied, wobei die Alkoxy-Gruppe im Falle von Alkoxycarbonyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält;
- (VII) eine aliphatische heterozyklische Gruppe von mindestens 5 Atomen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig voneinander unter Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde (z. B. Morpholin, Piperazin), und die an irgendeinem Stickstoffatom mit einem Glied substituiert sein kann, welches unter Methyl, einer Alkanoyl-Gruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Aryloxycarbonyl-Gruppe mit 6 oder 10 Aryl-Kohlenstoffatomen, einer Aralkoxycarbonyl-Gruppe mit 7 Aralkyl-Kohlenstoffatomen und einer Alkoxycarbonyl-Gruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen ausgewählt wurde, vorausgesetzt, daß A an einen Kohlenstoff der aliphatischen heterozyklischen Gruppe gebunden sein muß, wenn es sich bei A um OCO oder NHCO handelt;

- (VIII) eine aromatische heterozyklische Gruppe mit (a) 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, von denen jedes unabhängig unter Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff ausgewählt wurde sowie mit (b) 1 bis 2 fünf- oder sechsgliedrigen Ringen, von denen mindestens einer aromatisch ist und wobei wahlweise bis zu 3 Kohlenstoffatome des aromatischen Ringes bzw. der aromatischen Ringe an irgendeinem Kohlenstoffatom mit einem unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluormethyl, Methyl, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen und Carboxy ausgewählten Glied substituiert sein können sowie des weiteren vorausgesetzt, daß irgendein Stickstoff durch eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wie auch unter der Voraussetzung, daß A an einen Kohlenstoff der aromatischen heterozyklischen Gruppe gebunden sein muß, sofern es sich bei A um OCO oder NHCO handelt;
- (IX) eine Alkenyl-Gruppe von 2 bis 10 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer Doppelbindung;
- (X) eine Alkenyl-Gruppe von 2 bis 10 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer Doppelbindung sowie substituiert durch ein Glied, welches ausgewählt wurde unter
- (a) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen;
- (b) Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, substituiert durch 1 bis 3 Glieder, die unabhängig voneinander unter Chlor, Brom, Iod, Fluor, Hydroxy, Trifluormethyl, Alkyl (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy (1 bis 6 Kohlenstoffatome), Alkoxy-carbonyl (2 bis 6 Kohlenstoffatome), Carboxy, Acylsulfonamido (1 bis 15 Kohlenstoffatome) sowie 5-Tetrazolo ausgewählt wurden; und
- (c) Ureidocarbonyl.
- R⁴ und R⁶ sind jeweils Wasserstoff;
- n = 1; und
- A wird unter

ausgewählt;



Speziellere Werte umfassen:

- R¹ ist Isopropyl;
- R² wird ausgewählt unter:
- (I) einer Alkyl-Gruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen;
- (II) (q) Ethyl, substituiert durch Aralkoxycarbonyl, wobei die Aralkoxy-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
- (w) Butyl, substituiert durch ein Arylsulfonamido, wobei der Aryl-Anteil 6 Kohlenstoffatome aufweist;
- (x) Ethyl, substituiert durch Acylsulfonamido mit 7 Kohlenstoffatomen (z. B. 2-(Penylsulfonylaminocarbonyl)ethyl);
- (z) Butyl, substituiert durch Aralkyloxycarbonylamino, wobei der Aralkoxy-Anteil 7 Kohlenstoffatome enthält (z. B. Benzyloxycarbonylamino);
- (cc) Methyl, substituiert durch ein Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen; und
- (III) Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen.
- R³ ausgewählt unter
- (I) verzweigtem Alkyl mit 4 Kohlenstoffatomen;
- (II) einer Alkyl-Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen und 2 Sauerstoffatomen;
- (III) (k) Ethyl, substituiert durch Arylcarbonylamino, wobei der Aryl-Anteil 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (l) Ethyl, substituiert durch ein Aralkylcarbonylamino, wobei der Aralkyl-Anteil 13 Kohlenstoffatome enthält;
- (n) Ethyl, substituiert durch Aralkylaminocarbonyl, wobei das Alkyl 7 Kohlenstoffatome enthält;
- (o) eine 2 oder 10 Kohlenstoffatome enthaltende und durch Carboxy substituierte Alkyl-Gruppe;
- (w) eine Alkyl-Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen und substituiert durch Arylsulfonamido, wobei der Aryl-Anteil 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (x) Ethyl, substituiert durch ein Acylsulfonamid, welches unter 2-(Methylsulfonylaminocarbonyl)ethyl, 2-(Phenylsulfonylaminocarbonyl)ethyl, 2-[(1-Adamantyl)sulfonylaminocarbonyl]ethyl und 2-[(1-Naphthyl)sulfonylaminocarbonyl]ethyl ausgewählt wurde;
- (y) eine Alkyl-Gruppe mit 2 oder 10 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch Methoxycarbonyl;
- (z) eine Alkyl-Gruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und durch Aralkoxycarbonyl substituiert, wobei der Aralkoxy-Anteil 7 Kohlenstoffatome enthält;
- (aa) ein Alkyl mit 5 Kohlenstoffatomen und durch Aryloxycarbonylamino substituiert, wobei der Aryloxy-Anteil 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (bb) Ethyl, substituiert durch ein Alkoxy-carbonylamino, wobei die Alkyl-Gruppe 4 Kohlenstoffatome enthält; sowie ein Alkyl mit 5 Kohlenstoffatomen und substituiert durch ein Alkyloxycarbonylamino, wobei die Alkoxy-Gruppe 2 Kohlenstoffatome enthält und auf dem endständigen Kohlenstoff über eine direkte Verbindung an ein Kohlenstoffatom einer aromatischen heterozyklischen Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen und 1 Stickstoffatom substituiert ist;
- (bb)-(3) eine Propyl-Gruppe, substituiert durch ein Aryloxycarbonylamin, wobei die Aryl-Gruppe 6 Kohlenstoffatome enthält und die Alkyl-Gruppe Methyl ist;
- (cc) Methyl oder Butyl, substituiert durch Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen; sowie eine verzweigte Alkyl-Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen und substituiert durch zwei Aryl-Gruppen, von denen jede 6 Kohlenstoffatome enthält;

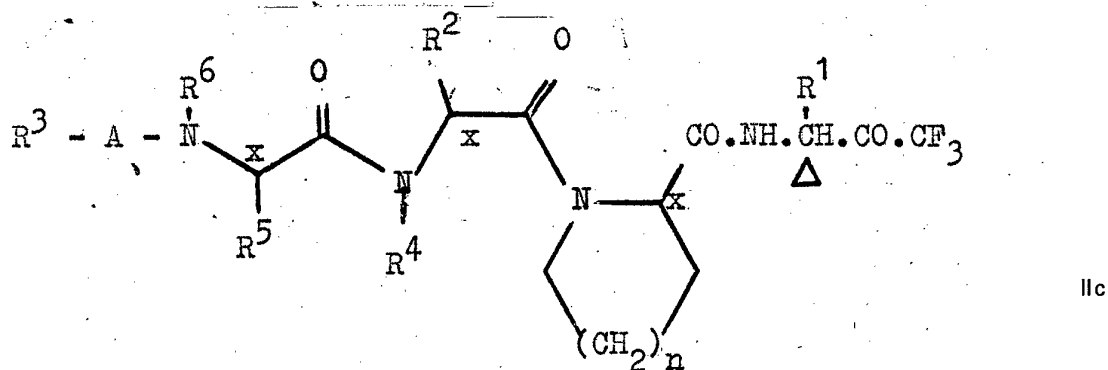
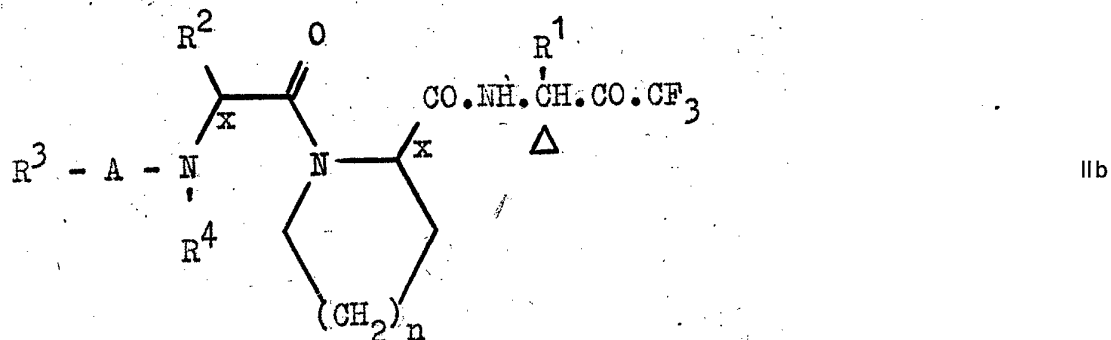
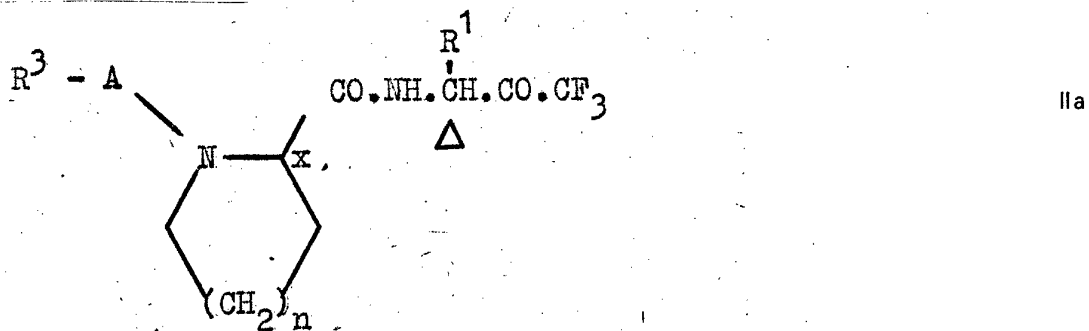
- (dd) ein Glied, ausgewählt unter einem Alkyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen sowie substituiert mit einem Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Aryl des weiteren durch Darboxy substituiert ist; Methyl, substituiert durch ein Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Aryl des weiteren durch Methoxycarbonyl substituiert ist; Ethyl, substituiert durch ein Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Aryl des weiteren durch Ethoxycarbonyl substituiert ist; sowie Ethyl, substituiert durch ein Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Aryl des weiteren durch ein Acylsulfonamid mit 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist;
- (ee) Ethyl, substituiert durch ein Cycloalkyl mit 10 Kohlenstoffatomen (z. B. 1-Adamantylethyl);
- (ff) Ethyl, substituiert durch eine aliphatische heterozyklische Verbindung mit 4 Kohlenstoffatomen, einem Stickstoffatom und einem Sauerstoffatom (z. B. 2-(4-Morpholinyl)ethyl);
- (gg) ein Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und substituiert durch eine aromatische heterozyklische Verbindung mit 4 Kohlenstoffatomen und einem Schwefelatom (z. B. (2-Thiophenyl)-methyl oder 2-(3-Thiophenyl)ethyl); und Ethyl, substituiert durch eine aromatische heterozyklische Verbindung mit 5 Kohlenstoffatomen und einem Stickstoffatom;
- (jj)-(1) eine Alkyl-Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen und substituiert durch ein Arylureido, wobei der Aryl-Anteil 6 Kohlenstoffatome enthält und wobei der Aryl-Anteil des weiteren durch Ethoxycarbonyl oder Carboxy substituiert ist;
- (zz) Propyl, substituiert durch Aryloxy, wobei das Aryl 6 Kohlenstoffatome enthält; eine verzweigte Alkyl-Gruppe mit 5 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch 2 Aryloxy-Gruppen, von denen jede 6 Kohlenstoffatome enthält;
- (zzz) durch eine Aryloxy-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Methyl oder Propyl, wobei die Aryloxy-Gruppe des weiteren durch Aminocarbonyl substituiert ist; sowie durch Aryloxy mit 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Methyl, wobei die Aryloxy-Gruppe des weiteren durch Ethoxycarbonyl substituiert ist;
- (IV) eine Aryl-Gruppe mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, z. B. Phenyl oder Naphthyl;
- (V) eine Aryl-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen, substituiert durch ein Glied, welches ausgewählt wurde unter Fluor, Hydroxy, Carboxy, Methoxy, Ethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylcarbamylamino, ein Acylsulfonamid mit 2 Kohlenstoffatomen (z. B. 4-(Methylsulfonaminocarbonyl)phenyl), ein Acylsulfonamid mit 7 Kohlenstoffatomen (z. B. 4-(Phenylsulfonylaminocarbonyl)phenyl, 4-[(4-Chlorphenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenyl oder [(4-Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenyl), ein Acylsulfonamid mit 11 Kohlenstoffatomen (z. B. 4-(1-Naphthylsulfonylaminocarbonyl)phenyl), ein Acylsulfonamid mit 14 Kohlenstoffatomen (z. B. 4-(4-Bromophenylsulfonylaminocarbonyl)phenyl); eine Aryl-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen und substituiert durch 2 Chloratome; und eine Aryl-Gruppe mit 6 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch eine Chlor- und eine Amino-Gruppe;
- (VI) ein Cycloalkyl mit 10 Kohlenstoffatomen (z. B. 1-Adamantyl);
- (VI)-(1) ein Cycloalkyl mit 5 Kohlenstoffatomen sowie substituiert durch Carboxy oder Ethoxycarbonyl; und
- (X) eine Alkenyl-Gruppe mit 2 Kohlenstoffatomen und substituiert durch ein Glied, welches ausgewählt wurde unter Carboxy, Carboxyphenyl (z. B. E-4-Carboxymethyl), Ethoxycarbonyl, Ureidocarbonyl (z. B. Z-(3-Aminocarbonylamino-3-oxo-1-propenyl), Acylsulfonamido (z. B. 4-[(4-Chlorphenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenyl) und 4 Carbonoxyphenyl (z. B. E-2-(4-Carboxyphenyl)ethenyl).
- R⁴ wird als Wasserstoff ausgewählt;
- R⁵ wird ausgewählt unter:
- (I) n-Butyl
- (II) (q) durch Aralkoxycarbonyl substituiertes Ethyl, wobei das Aralkoxy 7 Kohlenstoffatome enthält; und
- (II) (z) durch Aralkyloxycarbonylamino substituiertes Butyl, wobei die Aralkyl-Gruppe 7 Kohlenstoffatome enthält;
- A entspricht der obigen Definition; und
- n = 1.

Die folgenden Klauseln gelten für die erfindungsgemäßen Verbindungen:

- (1) Alkyle können gerad- oder verzweigt-kettig sein;
- (2) kein Kohlenstoffatom eines Alkyls darf direkt an zwei Heteroatome angeschlossen sein;
- (3) kein Heteroatom darf direkt an einen Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff gebunden sein; und
- (4) Alkenyle von IX und X für R³ dürfen nicht 1,1-disubstituiert sein, und ein Kohlenstoff einer Doppelbindung darf nicht direkt an einen Sauerstoff oder Stickstoff gebunden sein.

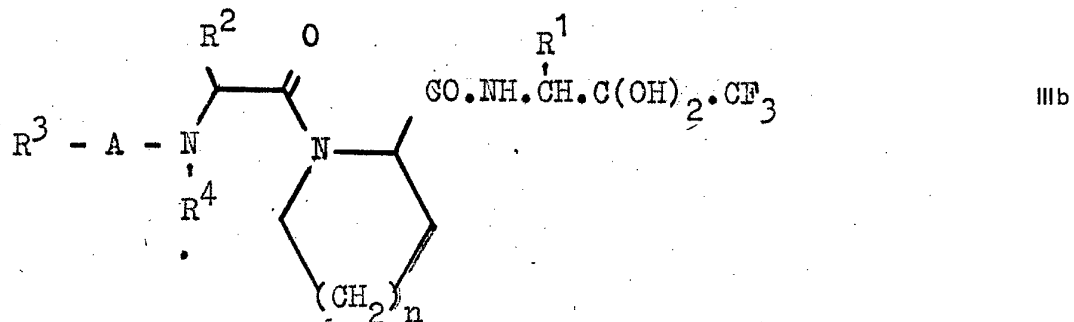
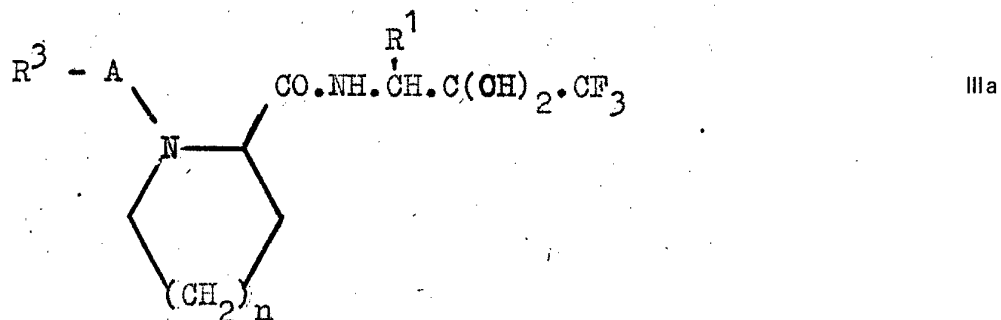
Die Salze der Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Ic umfassen pharmazeutisch akzeptable Basen- oder Säureadditionssalze wie etwa jene, die mit einer mineralischen Säure wie z. B. Salzsäure oder einer organischen Säure wie etwa Zitronen-, Malein-, Fumar- oder Essigsäure hergestellt wurden. Basenadditionssalze umfassen jene, die mit Alkalimetallhydroxiden wie etwa Natriumhydroxid, Alkalimetallcarbonaten und -bicarbonaten, Erdalkalihydroxiden und organischen Amin-Salzen hergestellt wurden. Solche Salze können durch Auflösen des Peptid-Derivats in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, durch Zusetzen einer wäßrigen Lösung der Base sowie durch Rückgewinnen des Salzes aus der wäßrigen Lösung gewonnen werden.

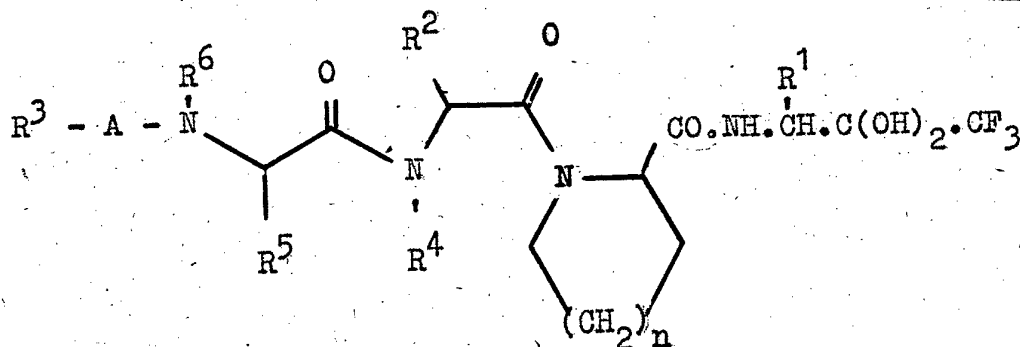
Die bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der S-Konfiguration (d. h. der Konfiguration der natürlich vorkommenden L-Aminosäuren), wobei die chiralen Zentren in den untenstehenden Formeln IIa, IIb und IIc durch * gekennzeichnet sind. Die weiter unten in den Verfahren A und B beschriebenen Synthesemethoden liefern ein diastereomeres Gemisch als Ergebnis des Vorhandenseins der Produkte sowohl mit der R- als auch mit der S-Konfiguration an dem durch das Symbol Δ gekennzeichneten chiralen Zentrum. Die weiter unten in den Verfahren C und D beschriebenen Separations- und Synthesemethoden liefern enantiomer und diastereomer im wesentlichen reine Verbindungen. Die bevorzugten Verbindungen sind die der S-Konfiguration an dem durch das Symbol Δ gekennzeichneten Zentrum angehörenden.



Dem Fachmann leuchtet ein, daß die Aktivität der einzelnen Isomere nicht die gleiche ist, weshalb vorzugsweise das aktivere Isomer zu nutzen ist. Die vorliegende Erfindung beinhaltet sowohl das diastereomere Gemisch als auch die aktiven S- und R-Isomere.

Dem Fachmann leuchtet ein, daß die Trifluormethyl-Ketone als Solvate — speziell Hydrate — existieren können, wobei diese durch die Formeln IIIa, IIIb und IIIc repräsentiert und durch die vorliegende Erfindung umschlossen werden.





IIIc

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Peptidderivate aus handelsüblichen Alpha-Aminosäuren hergestellt (d. h. jenen, in denen die NH_2 -Gruppe an das der $-\text{COOH}$ -Gruppe nächstgelegene Kohlenstoffatom angelagert ist). Demzufolge handelt es sich bei den bevorzugten R^2 - und R^5 -Substituenten in den obigen Formeln für Tri- und Tetrapeptid-Derivate um jene, die aus einer der folgenden Aminosäuren gewonnen wurden: Alanin, Valin, Norvalin, Leucin, Isoleucin, Norleucin, Phenylalanin, Tryptophan, Tyrosin, Asparagin, Glutamin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Lyson, Threonin, Serin, Alpha-Aminobuttersäure und Phenylglycin.

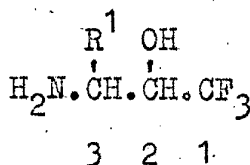
Bevorzugte Gruppen von Verbindungen umfassen jene, die als Haupttitel für die folgenden Ausführungsbeispiele 6, 11, 15 bis 18, 20 bis 28, 51 bis 56, 58, 59, 62, 63, 65, 68, 71, 72, 74, 75, 77 bis 79, 82, 84 bis 91, 93 bis 111, 114, 115, 117, 119 und 121 bis 126 aufgeführt werden. Unter diesen sind die für die Ausführungsbeispiele 16, 24, 27, 52, 58, 71, 74, 77 bis 79, 85, 89, 93 bis 96, 98, 100, 104 bis 107, 110, 114, 115, 119 und 123 bis 125 genannten stärker bevorzugt, und die für die Ausführungsbeispiele 77, 95, 104, 114 und 115 sind die am stärksten bevorzugten.

Einem weiteren Gegenstand der Erfindung entsprechend werden pharmazeutische Zusammensetzungen aus einer pharmazeutisch wirksamen Menge von mindestens einem Peptidderivat der Formeln Ia, Ib oder Ic und einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungs- oder Trägerstoff vermittelt.

Die Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Ic können folgendermaßen hergestellt werden:

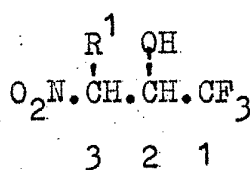
Verfahren A

Stufe 1 ist die Herstellung des Aminoalkohols V



V

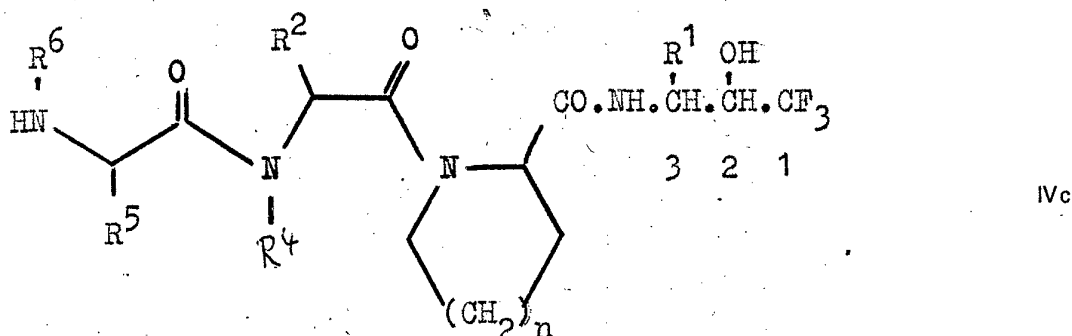
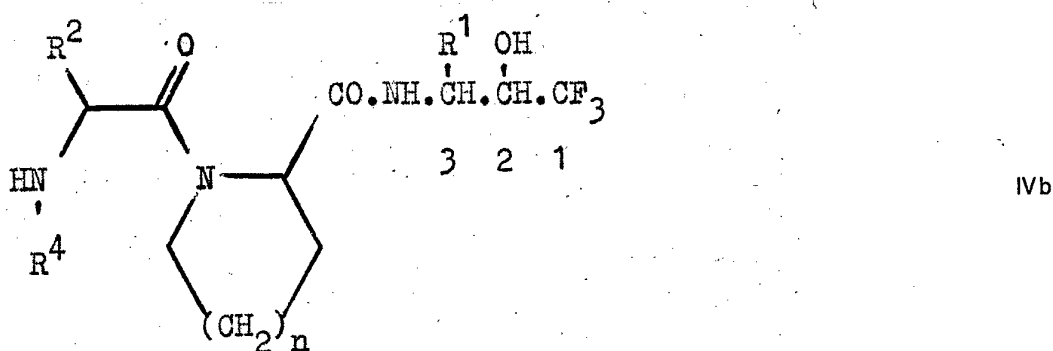
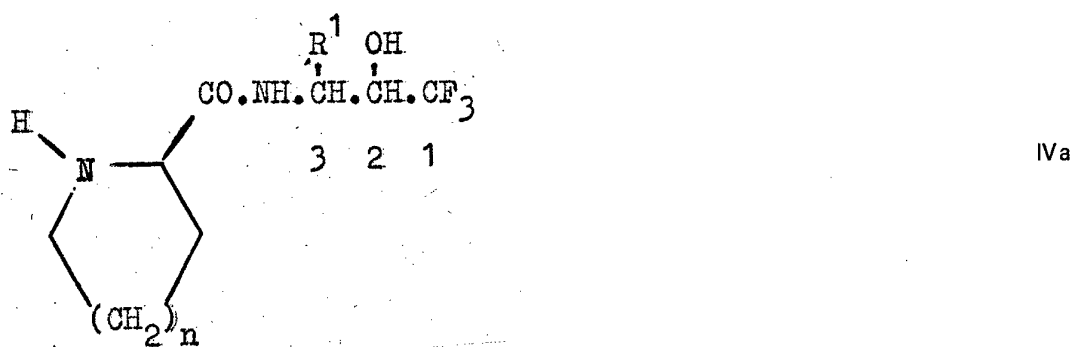
(bequemlicherweise als das Hydrochlorid-Salz isoliert). Die Henry-Kondensation (McBee, E. T. et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**: 4053 [1956]) eines passenden Nitroalkans der Formel $\text{R}^1\text{CH}_2\text{NO}_2$ (hergestellt nach Standardverfahren, sofern es nicht anderweitig verfügbar ist) mit Trifluoracetaldehyd-Ethyl-Hemiacetal der Formel $[\text{CF}_3\text{CH}(\text{OH})\text{OCH}_2\text{CH}_3]$ liefert einen Nitroalkohol der Formel VI:



VI

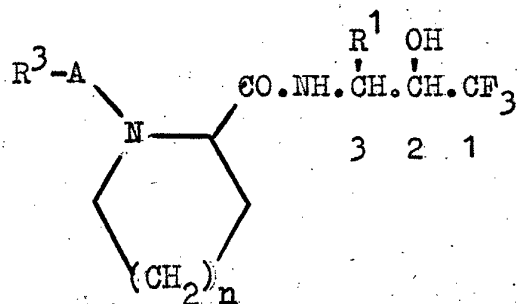
der als Gemisch zweier racemischer Diastereomere ([2(RS), 3(RS)] und [2(RS), 3(SR)]) gewonnen wird. (Siehe beispielsweise Ausführungsbeispiel 1 b.) Die Reduktion der Nitro-Gruppe in Verbindung VI mit einem passenden Reduzierungsmittel liefert Verbindung V als ein Gemisch zweier racemischer Diastereomere ([2(RS), 3(RS)] und [2(RS), 3(SR)]). (Siehe beispielsweise Ausführungsbeispiel 1 c.) Dieses Amin-Salz wird direkt für die weitere Synthese verwendet.

Stufe 2 ist die Umwandlung von Verbindung V in Schlüssel-Intermediärverbindungen der Formeln IVa, IVb und IVc

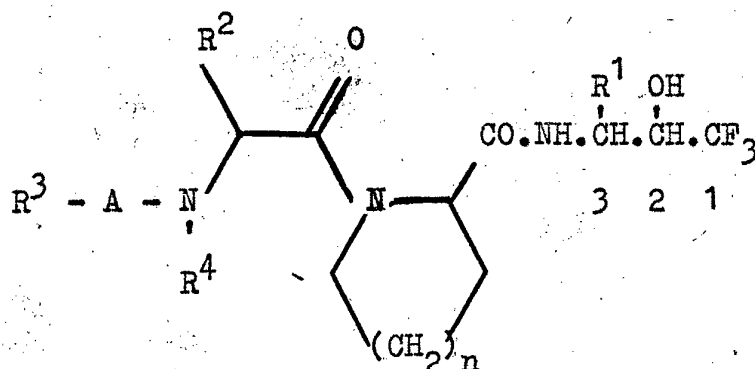


unter Anwendung der dem Fachmann normalerweise bekannten Verfahren, wie sie etwa bei M. Bodanszky, **Principles of Peptide Synthesis**, Springer-Verlag Berlin (1984) und **The Peptides. Analysis, Synthesis and Biology** (Hrsg. E. Gross von J. Meienhofer), Bd. 1–5, (Academic Press, New York) 1979–1983, beschrieben werden. Die Verwendung von in geeigneter Weise N-geschützten zyklischen Aminosäuren (wie etwa CBZ-Prolin) mit anschließenden Peptid-Kopplungsvorgängen sowie geeigneter Amino-Entschützung liefert Verbindungen der Formel IVa. Eine ähnliche Kopplung mit geeignet N-geschützten Dipeptid-Säuren und Tripeptid-Säuren sowie Entschützung liefert Verbindungen der Formeln IVb bzw. IVc. Darüber hinaus können Verbindungen der Formel IVa unter Anwendung der gleichen Peptid-Methodologie in Verbindungen der Formel IVb oder IVc umgewandelt werden. Bei den dabei gewonnenen Produkten, wie sie hier beschrieben werden, handelt es sich um Gemische ([2(RS), 3(RS)] und [2(RS), 3(RS)]), sofern nicht eine Separation vorgenommen wird.

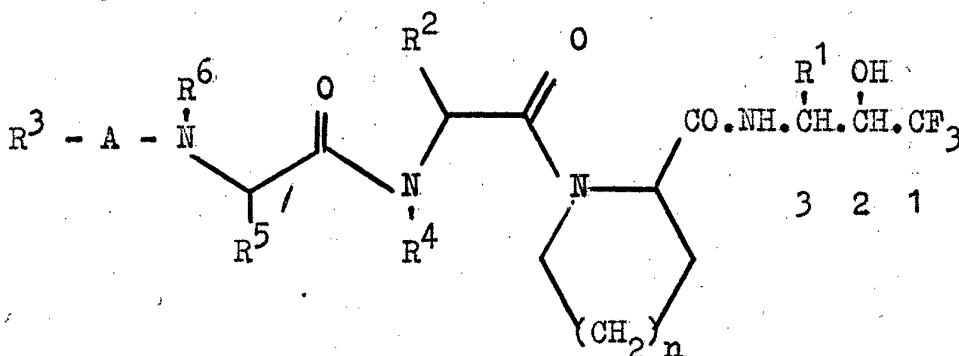
Stufe 3 ist die Umwandlung von Intermediärverbindungen der Formeln IV a, IV b und IV c in Intermediärverbindungen VII a, VII b, VII c:



VIIa



VIIb



VIIc

durch deren Reaktion mit geeigneten Reagenzien zur Bildung von Amiden, Harnstoffen, Urethanen und Sulfonamiden einschließlich Säurechloriden, Anhydriden, gemischten Anhydriden, Isocyanaten, Carbonaten wie etwa 4-Nitrophenylcarbonaten (hergestellt gemäß Beschreibung bei Kunz, H. et al., *Angew. Chem. Int. Ed. (Eng)*, **22**, 783–784 [1983]), Chloroformiaten, Sulfonylchloriden und Sulfinylchloriden mit anschließender Oxidation durch Verfahren, wie sie in der Literatur weithin bekannt sind. Die gewonnenen Produkte gemäß hier gegebener Beschreibung sind Gemische ([2(RS), 3(SR)]) und [2(RS), 3(RS)], sofern keine Separierung vorgenommen wird.

Dem Fachmann wird einleuchten, daß die Reihenfolge der Schritte in Stufe 2 und 3 verändert werden kann, wenn dem geeignete Überlegungen hinsichtlich der Kopplungsverfahren, der Razemisierung, der Entschützungsverfahren usw. zugrundeliegen. So können unter entsprechenden Bedingungen Zwischenverbindungen der Formel VIIa auch direkt aus Verbindungen der Formel V hergestellt werden; Zwischenverbindungen der Formel VIIb können auch direkt aus Verbindungen von V oder IVa hergestellt werden; und Zwischenverbindungen der Formel VIIc können auch direkt aus Verbindungen von V, IVa oder IVb hergestellt werden.

Stufe 4 ist die Oxidation von Intermediärverbindungen der Formeln VIIa, VIIb oder VIIc zur Schaffung von Produkten Ia, Ib bzw. Ic. Zu den brauchbaren Verfahren gehören der Einsatz von Oxalylchlorid, DMSO und einem tertiären Amin (siehe Marx, M. et al., *J. Org. Chem.*, **49**, 788–793 (1984), wobei die besten Resultate mit 10...20 Äquivalenten Oxidierungsmittel erzielt werden), die Verwendung von Essigsäureanhydrid und DMSO, die Verwendung von Chromtrioxid-Pyridin-Komplex in Methylenchlorid sowie die Verwendung von Dess-Martin Periodinan [1,1,1-Triacetoxy-2,1-benzoxiodol-3(3H)-on] (Verfahren von Dess, D. B. et al., *J. Org. Chem.*, **48**, 4155–56 [1983]). Das bevorzugte Verfahren ist der Einsatz von Dess-Martin Periodinan. Sofern sie nicht separiert worden sind, werden die in diesem Verfahren gewonnenen Produkte Ia, Ib und Ic ein Gemisch enthalten [3(RS)], welches im wesentlichen aus zwei Diastereomeren bestehen wird, sofern jene Zentren, welche den in den Formeln IIa, IIb bzw. IIc mit * bezeichneten entsprechen, im wesentlichen enantiomerisch rein sind.

Stufe 5 ist die Umwandlung von Produkten der Formeln Ia, Ib oder Ic in andere Produkte der Formeln Ia, Ib oder Ic und beinhaltet Verseifungs-, Kopplungs- und Entschützungsreaktionen. Die Stereochemie des Produktgemisches ist die gleiche wie in Stufe 4. **Verfahren B** ist das gegenüber Verfahren A bevorzugte Verfahren.

Stufe 1 beinhaltet die Trennung des Gemischs der als Produkt von Verfahren A, Stufe 1 gewonnenen racemischen Diastereomere der Formel VI durch fraktionierte Destillation und Kristallisation zwecks Gewinnung von Nitroalkohol VI als eines im wesentlichen reinen racemischen Diastereomers [2(RS), 3(SR)], das im wesentlichen frei vom anderen racemischen Diastereomer [2(RS), 3(RS)] ist. Die Reduktion der Nitro-Gruppe durch die bevorzugte Methode der Hydrierung über einem 10%igen Palladium-auf-Kohlenstoff-Katalysator liefert V als ein racemisches Diastereomer [2(RS), 3(SR)], welches im wesentlichen frei vom anderen racemischen Diastereomer ist. (Dem Fachmann wird einleuchten, daß andererseits das Diastereomer [2(RS), 3(RS)] ebenfalls für die Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen verwendet werden kann).

Stufe 2 ist die gleiche wie in Verfahren A, verwendet allerdings das gemäß Beschreibung in Verfahren B, Stufe 1 hergestellte Amin V. Bei den nach diesem Verfahren hergestellten Produkten handelt es sich um im wesentlichen reine [2(RS), 3(SR)]-Gemische.

Stufe 3 ist die gleiche wie in Verfahren A, verwendet allerdings das gemäß Verfahren B, Stufe 2 hergestellte Produkt. Bei den nach dieser Vorgehensweise gewonnenen Produkten handelt es sich um im wesentlichen reine [2(RS), 3(SR)]-Gemische.

Wie in Verfahren A kann die Reihenfolge der Schritte in Stufe 2 und Stufe 3 unter gegebenen Umständen verändert werden.

Stufe 4 entspricht der Stufe 4 von Verfahren A. Gewonnen wird das gleiche Produktgemisch wie in Verfahren A, Stufe 4.

Stufe 5 entspricht der Stufe 5 von Verfahren A.

Verfahren C ist eine Methode zur direkten Synthese von einzelnen („aufgelösten“) Isomeren der Formeln Ia, Ib und Ic, die im wesentlichen frei von den anderen Diastereomeren sind, beispielsweise für Produkte entsprechend IIa, IIb und IIc, in denen die * und Δ entsprechenden Zentren alle S darstellen.

Stufe 1 beinhaltet die Wiederauflösung des gemäß Verfahren B, Stufe 1 hergestellten Racemats V. Nachdem die V entsprechende freie Base freigesetzt ist, erfolgt die Wiederauflösung durch Bildung der diastereomeren Salze mit D-Tartarsäure sowie die Trennung jener Salze durch fraktionierte Kristallisation. Das gewünschte Amin wird dann durch Freisetzen der Base auf den separierten Salzen gewonnen, um beispielsweise die 2(R)3(S) entsprechende freie Base in eine Verbindung der Formel V zu überführen. Das auf diese Weise gewonnene Produkt ist im wesentlichen enantiomer und diastereomer rein.

Die **Stufen 2 und 3** entsprechen im wesentlichen den Stufen 2 und 3 in den Verfahren A und B, sie sind allerdings auf Methoden begrenzt, welche die Racemisierung von Zentren verhindern, welche jenen Zentren entsprechen, die in den Formeln IIa, IIb und IIc durch * gekennzeichnet sind. Die auf diese Weise gewonnenen Produkte sind im wesentlichen enantiomer und diastereomer rein.

Stufe 4 ist auf Methoden begrenzt, die eine Racemisierung an den Zentren verhindern werden, welche in den Formeln IIa, IIb und IIc durch * und Δ gekennzeichnet sind. Die bevorzugte Methode besteht in der Verwendung von Dess-Martin Periodinan. Die auf diese Weise gewonnenen Produkte Ia, Ib und Ic sind im wesentlichen enantiomer und diastereomer rein.

Stufe 5 ist auf Methoden begrenzt, die eine Racemisierung an den Zentren verhindern werden, welche in den Formeln IIa, IIb und IIc durch * und Δ gekennzeichnet sind.

Verfahren D

Stufe 1 ist eine Trennung von nach den Verfahren A oder B hergestellten und (dank des 3(RS)-Zentrums) diastereomere Gemische darstellenden Verbindungen der Formeln Ia, Ib oder Ic in deren einzelne Isomere, welche im wesentlichen diastereomer und enantiomer rein sind. Die bevorzugte Methode für die Vollendung dieser Trennung ist die Anwendung der präparativen Chromatographie wird z.B. Mitteldruck-Flüssigchromatographie und Hochdruck-Flüssigchromatographie.

Stufe 2 ist die gleiche wie Stufe 5 in Verfahren C.

Inhibitionsmessungen:

Die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, als Elastase-Inhibitoren zu wirken, wurde zunächst durch die Fähigkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung bestimmt, die Wirkung von humaner Leukozyten-Elastase (HLE) auf einem Peptidsubstrat niedriger relativer Molekülmasse zu inhibieren. Die Potenz eines Inhibitors wird durch Erlangung einer kinetischen Bestimmung des Dissoziationskonstante K_i jenes Komplexes bewertet, der sich aus der Wechselwirkung des Inhibitors mit HLE bildet. Bei dem verwendeten Substrat handelte es sich um das Anilid Methoxysuccinyl-Alanyl-Alanyl-Prolyl-Valin-p-Nitroanilid laut Beschreibung von K. Nakajima et al. in *J. Biol. Chem.*, **254**: 4027–4032 (1979) und von T. Teshima et al. in *J. Biol. Chem.*, **257**: Nr. 9, 5085–5091 (1982). Das HLE-Enzym, welches in diesen Untersuchungen verwendet wurde, kann von der Firma Elastin Products, St. Louis, Missouri bezogen werden, oder es kann entsprechend B. R. Viscarello et al. in *Preparative Biochemistry*, Bd. 13, Seiten 57–67 (1983) in der folgenden Weise gereinigt werden, wobei sämtliche Arbeiten in einem kalten Raum bei 4°C durchgeführt wurden.

Salz-Extraktions-DNase-Behandlung: Das Ausgangsmaterial, 193g eitriges Sputum, wurde mit 200 ml kaltem destilliertem Wasser homogenisiert und bei 30000 x g 20 min lang bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen, und das Pellet wurde mit hochstarkem Salz extrahiert und laut Methode von D. Y. Twumasi et al. in *J. Biol. Chem.*, **252**: 1917–1926 (1977) mit DNase behandelt. **Chromatographie auf Elastin-Agarose:** Das Präzipitat vom DNase-Aufschluß wurde in zwei 40-ml-Portionen 50 mM Tris, 1,0 M NaCl, pH 8 aufgenommen; die Suspension wurde zentrifugiert, und der resultierende Überstand wurde direkt einer Säule aus löslicher Elastin-Sepharose 4B (2,5 x 20 cm) appliziert. Die Säule wurde mit Ausgleichspuffer (50 mM Tris, 50 mM NaCl, pH 8,0) gewaschen, bis die optische Dichte bei 280 nm (OD_{280}) des Eluats zur Grundlinie zurückkehrte. Zusätzliches kontaminierendes Protein wurde mit zwei Säulenvolumina 50 mM Acetat, 1,0 M NaCl, pH 5,0 eluiert. Elastase und Cathepsin G (HLC-G) wurden abschließend mit 50 mM Acetat, 1,0 M NaCl, 20% DMSO, pH 5,0 eluiert. Die Säule wurde bei 6 ml/min mit der Sammlung von 10-ml-Fractionen entwickelt. Die aktiven Fractionen wurden zusammengefaßt, gegenüber zwei 6-l-Umschlägen 50 mM Acetat, 0,1 M NaCl, pH 5,5 dialysiert und auf einer Amicon® Ultrafiltrationseinheit (YM-10-Membran) auf 40 ml konzentriert. **CM-Chromatographie:** Die konzentrierte aktive Fraction wurde einer Säule von CM-Sephadex® C-50 (2,2 x 10 cm) appliziert, welche zuvor mit 50 mM Acetat, 0,1 M NaCl, pH 5,5 ausgeglichen worden war, worauf die Säule mit diesem Puffer gewaschen wurde, um verunreinigendes Protein zu beseitigen. Die Eluierung wurde mit 50 mM Acetat, 0,2 M NaCl, pH 5,5 fortgesetzt und resultierte in der Verdrängung eines gegenüber Bz-Phe-Val-Arg-pNa getesteten Aktivitätsgipfels. Als nächstes wurde HLE mit dem 0,45 M NaCl enthaltenden Acetat-Puffer eluiert, während die Elution von HLC-G das Vorhandensein von 1,0 M NaCl im Puffer erforderte, wie dies von R. Martodam et al. in *Preparative Biochemistry*, Bd. 9, Seiten 15–31 (1979) beschrieben

wird. Diese Säule wurde bei 30 ml/h mit der Sammlung von 5,5-ml-Fractionen entwickelt. Aus der auf diese Weise gereinigten HLE wurde bei 25°C eine Standard-Rate der Produktion von p-Nitroanilin gemessen, was spektrophotometrisch im sichtbaren Spektrum bei 410 Nanometer mit automatischer Datenerfassung durch ein von der Firma Varian Associates bezogenes Cary-210-Spektrophotometer erfolgte. Das Hervorrufen der Reaktionen erfolgte durch Injektion von 10 Mikroliter der HLE-Lösung in eine 3-ml-Küvette mit 2,89 ml Puffer (10 mM Natriumphosphat, 500 mM NaCl, pH 7,6), 50 Mikroliter Substratlösung in DMSO und 50 Mikroliter DMSO. Anfangs wurden im dynamischen Gleichgewicht befindliche Reaktionsgeschwindigkeiten der p-Nitroanilin-Produktion durch eine Anpassung der experimentellen Daten an eine lineare Zeitabhängigkeit anhand der linearen kleinsten Quadrate berechnet. Diese bei Nichtvorhandensein von Inhibitor bestimmte Geschwindigkeit wurde als Standard bei der Berechnung der Inhibitor-K_i-Werte verwendet.

Sämtliche erfindungsgemäßen Peptidderivate erwiesen sich ausnahmslos als „langsambindende“ HLE-Inhibitoren und erforderten daher spezielle Analysenmethoden zur genauen Bestimmung der K_i-Werte für ihre Inhibition von HLE (siehe Williams, J. W. und Morrison, J. F., *Meth. Enz.* **63**, 437 [1979] hinsichtlich einer Beschreibung dieser Methoden.) In einem typischen Experiment wurden einer 3-ml-Küvette 2,89 ml Puffer (10 mM Natriumphosphat, 500 mM Natriumchlorid, pH 7,6), 50 Mikroliter Inhibitorlösung in DMSO und 50 Mikroliter Substratlösung in DMSO zugesetzt. Die Küvette wurde mit einem Stopfen verschlossen, mehrfach umgedreht, um ihren Inhalt zu durchmischen und dann bei (25°C) im Spektrophotometer gehalten. Nach einer Periode von fünf Minuten zwecks Erlangung eines thermischen Gleichgewichts der Reaktionslösung wurden der Küvette zwecks Inangangssetzung der Reaktion 10 Mikroliter der Stamm-Enzymlösung zugesetzt. Zweifache oder dreifache Wiederholungen wurden bei einer Null-Inhibitorkonzentration vorgenommen. Die Berechnung der K_i-Werte erfolgte nach den Darstellungen von Williams und Morrison gemäß obiger Bezugnahme. Die K_i-Werte für ausgewählte Verbindungen lagen unter 10⁻⁷.

Tiermodelle

Emphysem-Tiermodelle beinhalten die intratracheale (i. t.) Verabreichung einer elastolytischen Protease zwecks Hervorbringung einer langsam fortschreitenden, zerstörenden Läsion der Lunge. Diese Läsionen werden normalerweise wenige Wochen bis wenige Monate nach dem ursprünglichen Insult bewertet. Diese Proteasen induzieren allerdings auch eine Läsion, die bereits in den ersten wenigen Stunden nachweisbar ist. Die Frühläsion ist zunächst hämorrhagisch, schreitet bis Ende der ersten 24 Stunden zu einer entzündlichen Läsion fort und löst sich in der ersten Woche nach dem Insult wieder auf. Um diese frühe Läsion zu nutzen, wurde das folgende Modell benutzt.

Hamster werden zunächst mit Brevital leicht anästhesiert. Sodann wird direkt in die Trachea phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS), pH 7,4, entweder allein oder 400 Mikrogramm humane Leukozyten-Elastase (HLE) enthaltend verabreicht.

Vierundzwanzig Stunden später werden die Tiere getötet, worauf die Lungen entfernt und von Fremdgewebe sorgfältig befreit werden. Nach Bestimmung der Feuchtlungenmasse werden die Lungen mit PBS ausgewaschen, wobei die Gesamtmenge der zurückgewonnenen auswaschbaren roten und weißen Blutzellen bestimmt wird. Die Werte für Feuchtlungenmasse, Gesamtmenge auswaschbarer roter sowie Gesamtmenge auswaschbarer weißer Blutzellen werden nach Verabreichung von HLE in dosisabhängiger Weise erhoben. Verbindungen, bei denen es sich um wirksame Elastase-Inhibitoren handelt, können die Schwere der enzyminduzierten Läsion ausschalten oder verringern, was in einer geringeren Feuchtlungenmasse sowie reduzierten Werten für die insgesamt auswaschbaren Zellen — sowohl rot als auch weiß — im Verhältnis zur alleinigen Verabreichung von HLE resultiert. Die Verbindungen können bewertet werden, indem sie entweder gemeinsam mit oder zu verschiedenen Zeiten vor der Verabreichung von HLE verabreicht werden, um so deren Brauchbarkeit bei der Verhinderung einer HLE-Läsion zu bestimmen. Erfindungsgemäße Verbindungen erzeugten statistisch gesicherte Verringerungen der Feuchtlungenmasse sowie der Menge an insgesamt auswaschbaren Zellen relativ zur alleinigen HLE-Verabreichung. Erfindungsgemäße Verbindungen zeigten Aktivität in mindestens einem der weiter oben unter Inhibitionsmessung oder Tiermodell beschriebenen Tests. Es sei angemerkt, daß nicht in jedem Falle eine direkte Korrelation zwischen den im Inhibitions-Meßtest als K_i-Werte gemessenen Aktivitäten der Verbindungen und den reduzierten Werten für insgesamt auswaschbare Zellen und Feuchtlungenmassen relativ zur alleinigen Verabreichung von HLE bestand, wie sie im Tiermodell-Test gewonnen wurden. Es wird angenommen, daß der Tiermodell-Test hinsichtlich der Wirksamkeit derartiger Verbindungen bei der Behandlung von Emphysem aussagekräftiger ist.

Pharmakokinetik: Die Prüfverbindung wird männlichen Syrischen Hamstern (80 bis 120 g) intravenös injiziert. Vor der Injektion sowie in unterschiedlichen Zeitabständen danach werden sie leicht mit Ether anästhesiert, wobei vermittels Herzpunktur Blutproben von jeweils etwa 0,2 ml entnommen werden. Das Blut wird in 2-ml-Zentrifugenröhrchen ausgedrückt und kann während einer Stunde gerinnen. Die Probe wird sodann zentrifugiert, worauf das Serum abgezogen wird.

Die Bestimmung der Drogenpegel erfolgt zunächst durch ein Inaktivieren endogener Elastase-Inhibitoren vermittels Inkubation von 50 Mikroliter Serum mit einem gleichen Volumen 5 mg/ml bovines Pankreas-Trypsin enthaltendem Puffer, wobei die Inkubation 5 min dauert. Das trypsin-inaktivierte Serum (10 Mikroliter) wird dann einer 0,52-ml-Küvette zugesetzt, welche Puffer enthält, der in bezug auf HLE auf 20 nM eingestellt wurde. Nach einer zusätzlichen 30minütigen Inkubation wird die Reaktion durch das Zusetzen von Substrat (350 Mikroliter) (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-pNA, 1,6 mM) gestartet, und die Reaktion wird spektrophotometrisch bei einer Wellenlänge von 410 nm überwacht. Die Serum-Persistenz der Prüfverbindungen wird zu Vergleichszwecken in der folgenden Weise bestimmt:

Die prozentuale Inhibition der Serumproben wurde folgendermaßen berechnet:

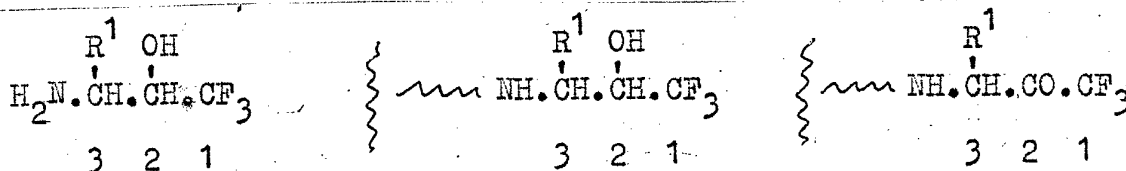
$$\text{prozentuale Inhibition} = \frac{V_o - V_i}{V_o} \times 100$$

wobei V_o der in Anwesenheit von Kontrollserum gewonnenen Geschwindigkeit entspricht und wobei V_i die Geschwindigkeit der inhibierten Reaktion ist. Die Daten werden als logarithmisch prozentuale Inhibition in Abhängigkeit von der Zeit nach der Inhibitor-Verabreichung ausgedrückt. Aus der resultierenden Kurve wird eine näherungsweise Serum-Halbwertszeit (t_{1/2}) berechnet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können einem Warmblüter — speziell einem Menschen — bedarfsweise zur Behandlung von Lungenemphysem, Atherosklerose, rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis — speziell aber von Emphysem — verabreicht werden. Die Verabreichungsweise kann oral, parenteral — einschließlich der subkutanen Deposition vermittels einer osmotischen Pumpe — oder aber über ein pulverisiertes oder flüssiges Aerosol erfolgen. Hierbei kann es sich um eine herkömmliche Formulierung in einer oralen oder parenteralen Dosierungsform durch Kombination von etwa 10 bis 250 mg pro Dosierungseinheit mit konventionellem Trägerstoff, Exzipienten, Bindemittel, Konservierungsstoff, Stabilisator, Geschmacksstoff oder dergleichen handeln, wie dies von der anerkannten pharmazeutischen Praxis gefordert wird, wie sie beispielsweise im U.S.-Patent Nr. 3755340 beschrieben ist. Zur parenteralen Verabreichung dürfte eine 1 bis 10 ml umfassende intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Injektion gegeben werden, die etwa 0,02 bis 10 mg/kg Körpermasse einer erfindungsgemäßen Verbindung enthält und die 3 oder 4mal täglich verabreicht wird. Die Injektion könnte eine erfindungsgemäße Verbindung in einer wäßrigen isotonischen sterilen Lösung oder Suspension wahlweise mit einem Konservierungsmittel wie etwa Phenol oder einem löslichmachenden Agens wie etwa Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) enthalten. In einem pulverisierten Aerosol können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der gleichen Weise als Cromolyn-Natrium vermittels einer Spinhaler® Turbo-Inhalatorvorrichtung der Firma Fisons Corp. of Bedford, Massachusetts in einer Aufwandmenge von etwa 0,1 bis 50 mg pro Kapsel verabreicht werden, wobei ein Mensch im Durchschnitt 1 bis 8 Kapseln täglich erhält. Jede im Spinhaler® zu verwendende Kapsel enthält die erforderliche Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, während der Rest der 20-mg-Kapsel aus einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff wie etwa Laktose besteht. Bei einem flüssigen Aerosol werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Dosierung von etwa 100 bis 1000 Mikrogramm pro Sprühstoß bzw. pro wirkstoffhaltiger Freisetzung eines Treibmittel-Standardvolumens verabreicht. Das Flüssigaerosol dürfte in einer Aufwandmenge von 1 bis 8 Sprühstößen pro Tag in Abhängigkeit der speziellen Dosis von der Schwere der zu behandelnden Erkrankung, der Masse des Patienten und der Teilchengrößenverteilung des Aerosols verabfolgt werden, zumal — was letzteren Faktor betrifft — kleinere Partikel eine größere Eindringung in die Lunge erzielen werden. Treibmittel wie beispielsweise ein fluorierter Kohlenwasserstoff oder Isobutan, Behälter, Ventile und Betätigungsmechanismen für Flüssigaerosole wurden von L. Lachman et al. in „The Theory and Practice of Industrial Pharmacy“, Lea und Febiger, Philadelphia (1976), beschrieben.

In den folgenden Ausführungen wie auch über die gesamte Patentbeschreibung hinweg werden die nachstehenden Abkürzungen und Konventionen verwendet: at (Atmosphären); K (Siedepunkt); °C (Grad Celcius), wobei sämtliche Temperaturen in °C angegeben werden, sofern dies nicht anderweitig vermerkt ist; g (Gramm); h (Stunden); mg (Milligramm); min (Minuten); ml (Milliliter); l (Liter); Mol (Mol); mMol (Millimol); Sp (Schmelzpunkt); K (Siedepunkt); N (normal); nm (Nanometer); nM (nanomolar); ges. (gesättigt); wäß. (wäßrig); konz. (konzentriert); x (mal); Raumtemperatur (20...23°C); DCC (1,3-Dicyclohexylcarbodiimid); DMF (Dimethylformamid); DMSO (Dimethylsulfoxid); Et₂O (Diethylether); EtOAc (Ethylacetat); HOAc (Essigsäure); HOBT (Hydroxybenzotriazol); MeOH (Methylalkohol); EtOH (Ethylalkohol); Pd/C (Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator); pNA (Paranitroanilid); THF (Tetrahydrofuran); CBZ (Benzoyloxycarbonyl); t-BOC (tertiäres Butyloxycarbonyl); DMF (Dimethylformamid); TEA (Triethylamin); DCC (1,3-Dicyclohexylcarbodiimid); AcOH (Essigsäure); A.M. (Ausgangsmaterial); NMM (N-Methylmorpholin); ≤ (weniger oder gleich); TEA (Triethylamin); TFA (Trifluoroessigsäure); Ac₂O (Essigsäureanhydrid); CDI (Carbonyldiimidazol); WSCDI (wasserlösliches Carbodiimid: 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid); DMAP (4-Dimethylaminopyridin); Dess-Martin Periodinan (1,1,1-Triacetoxy-2,1-benzoxido-3-(3H)-on); HCl-Gas (gasförmige Salzsäure) — anderenfalls ist HCl eine wäßrige Lösung; Rh/C (Rhodium-auf-Holzkohle-Katalysator); Ø (Phenyl-Gruppe); TLC (Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel, sofern nicht anderweitig angegeben); R_f (relative Mobilität in der TLC); MPLC (Mitteldruck-Flüssigchromatographie); HPLC (Hochdruck-Flüssigchromatographie); t_R (HPLC-Retentionszeit in min); FR (HPLC-Durchflußrate in ml/min); Col A (Zorbax® ODS Analysensäule, 4,6 mm × 25 cm); Col B (Phenomenex® Zorbax® C-8 Analysensäule, 4,6 mm × 35 cm); Col C (Altex Ultrasphere®/Octyl 10 mm Innendurchmesser × 25 cm 5 Mikron analytische und präparative Säule); Blitzchromatographie (Blitz-Säulenchromatographie auf Kieselgel, sofern nicht anderweitig angegeben); Saugzugchromatographie (Saug-Säulenchromatographie auf Kieselgel). Zusätzlich werden C, H, N usw. (die herkömmlichen Element-Symbole) verwendet; 133,3 Pascal = 1 Torr als Umrechnungsfaktor mit 760 Torr = 14,7 pounds per square inch (psi); ¹H NMR (kernmagnetische Resonanz)-Spektren wurden unter Verwendung eines 80 MHz oder 250 MHz-Instruments sowie unter Verwendung von Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard gewonnen (das Lösungsmittel für das spezielle Beispiel ist im jeweiligen Ausführungsbeispiel vermerkt); δ (ppm feldabwärts von TMS); mit s (Singulett); d (Dublett); dd (Dubletten-Dublett); m (Multipllett).

Nomenklatur: Zwecks Einheitlichkeit und Eindeutigkeit werden „Aminosäure-Sequenztyp“-Bezeichnungen verwendet, wann immer dies möglich ist. Darüber hinaus werden Amine der Formel V sowie die N-Substituenten von C-terminalen Amiden der Formeln I, II, III, IV und VII, welche formal von V abgeleitet sind, in der dargestellten Weise numeriert:



V

IV, VII
(Portion)

I, II
(Portion)

Bedarfsweise oder im angegebenen Falle wurden verschiedene Ausführungsbeispiele wiederholt, falls mehr Material benötigt wurde.

2(RS), 3(SR)-3-Amino-4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-pentanol-Hydrochloridsalz

a. 2-Methyl-1-nitropropan.

1-Iodo-2-methylpropan (94,0 g, 0,51 Mol) wurden tropfenweise einer vorgekühlten (0°C) Suspension von AgNO₃ (100,0 g, 0,65 Mol) in Et₂O (180 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde vor Licht geschützt und über Nacht verrührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite® gefiltert. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde unter Vakuum destilliert (Vorsicht: potentiell explosiv), um das Produkt (37,7 g, 0,366 Mol) zu ergeben; K 61 ... 65°C bei 6913,6 Pascal (52 mm Hg).

b. 2(RS),3(SR)-4-Methyl-3-nitro-1,1,1-trifluoro-2-pentanol.

1-Nitro-2-methylpropan (37,7 g, 0,366 Mol) aus Ausführungsbeispiel 1 a, Trifluoroacetaldehyd-Ethyl-Hemiacetal (58,5 g, 0,366 Mol, 90%ige Reinheit) und K₂CO₃ (3,4 g, 0,025 Mol) wurden vermischt und bei 60°C 3 h lang sowie dann bei Raumtemperatur 3 Tage lang verrührt. Sodann wurde Sole (75 ml) und 1 N wässrige HCl (50 ml) zugesetzt, worauf die untere organische Schicht separiert wurde. Die wässrige Schicht wurde mit Et₂O extrahiert (zweimal mit je 250 ml), und die zusammengefaßten organischen Schichten wurden mit Sole gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel mit einer Gradientenelution von CH₂Cl₂:Hexan (50:50), CH₂Cl₂:Hexan (75:25), CH₂Cl₂ (100%) und MeOH:CH₂Cl₂ (5:95) gereinigt, um das Produkt (44,9 g zu ergeben; TLC, R_f = 0,65, Kieselgel, EtOAc:CHCl₃ (5:95).

c. 2(RS),3(SR)-3-Amino-4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-pentanol-Hydrochloridsalz.

Eine Lösung einer Portion des Produktes von Ausführungsbeispiel 1 b (37,0 g, 0,184 Mol) in Et₂O (200 ml) wurde tropfenweise einer Suspension von Lithium-Aluminiumhydrid (22,0 g, 0,58 Mol) in Et₂O (800 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 45 min lang verrührt und vorsichtig mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Na₂SO₄ (110 ml) versetzt. Die resultierende Suspension wurde gefiltert; das Filtrat wurde mit etherischer HCl behandelt und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (37,6 g) zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde. ¹H NMR-Daten (CD₃COCD₃) (250 MHz): 1,2 δ, m, 6 H; 2,3 δ, m, 1 H; 3,58 δ, m, 1 H; 4,98 δ, m, 2 H; 7,78 δ, m, (NH₂).

Ausführungsbeispiel 2

2(RS),3(SR)-N-[3-(4-Methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid

a. 2(RS),3(SR)-1-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung von Isobutylchloroformiat (11,01 g, 0,08 Mol) in trockenem THF (30 ml) wurde tropfenweise über 5 min hinweg einer vorgekühlten Lösung (-15°C) von CBZ-L-Prolin (19,21 g, 0,077 Mol) und N-Methylmorpholin (8,18 g, 0,081 Mol) in THF (300 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -15°C 15 min lang verrührt. Die Reaktionstemperatur wurde dann auf -40°C reduziert, worauf eine Lösung einer Teilmenge des Produkts von Ausführungsbeispiel 1 c (16,00 g, 0,077 Mol) und N-Methylmorpholin (8,18 g, 0,081 Mol) in THF (200 ml) dem Reaktionsgemisch tropfenweise zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bei -40°C eine Stunde lang verrührt, durfte sich dann allmählich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde eine weitere Stunde lang verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Sirup wurde in CHCl₃ aufgelöst und mit wässriger 20%iger Zitronensäure (zweimal mit je 75 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde unter Vakuum konzentriert, um das Rohprodukt in Gestalt eines weißen wolkigen Sirups zu ergeben. Das Rohprodukt wurde mit Ether:Hexan (1:2) verrieben, um 3 Ausbeuten des Produkts in Gestalt eines weißen Pulvers (17,11 g) zu ergeben; TLC, R_f = 0,47, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (3:97); Sp 152 ... 154°C; HPLC, t_R = 14,06, 16,63, 18,23, 19,00, Zorbax® ODS Analysensäule, H₂O:CH₃CN (70:30), Durchflußrate = 3 ml/min.

b. 2(RS),3(SR)-N-[3-(4-Methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 2 a (2,00 g, 4,79 mmol) wurde in absolutem Ethanol (50 ml) aufgelöst, sodann wurde 10%iger Pd/C (0,5 g) zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch 3 h lang bei Raumtemperatur hydrogenolysiert wurde (310126,53 Pascal, 45 psi Wasserstoff). Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite® gefiltert, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um das Produkt zu ergeben (1,36 g), welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

Ausführungsbeispiel 3

2(RS),3(SR)-L-Valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid

a. N-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-L-prolinmethylester.

1-Hydroxybenzotriazol (163,3 g, 1,2 Mol) wurde einer vorgekühlten (0°C) Lösung von N-Benzoyloxycarbonyl-L-valin (151,8 g, 0,6 Mol) in DMF (1,3 Liter) zugesetzt und 15 min lang verrührt. Sodann wurde eine Suspension von L-Prolinmethylester-Hydrochlorid (100,0 g, 0,6 Mol) und TEA (64,2 g, 0,63 Mol) in DMF (0,7 Liter) zugesetzt, worauf DCC (137,1 g, 0,66 Mol) zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang bei 0°C und dann bei Raumtemperatur weitere 3 Tage verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert, und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit EtOAc (0,75 Liter) vermischt und gefiltert. Das Filtrat wurde nacheinander mit 20%iger wässriger Zitronensäure (0,75 Liter), gesättigtem wässrigem NaHCO₃ und Sole gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Rohprodukt (271,3 g) zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Anwendung einer Gradientenelution beginnend mit CH₂Cl₂ und ended mit MeOH:CH₂Cl₂ (4:96) gereinigt, um das Produkt (218,1 g) zu ergeben; TLC, R_f = 0,48, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (5:95).

b. N-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-L-prolin.

Einer Lösung von einer Teilmenge des Produktes von Ausführungsbeispiel 3 a (158,8 g, 0,438 Mol) in MeOH (1,6 Liter) wurde 1 N wässrige NaOH (500 ml) zugesetzt, worauf die Lösung 17 h bei Raumtemperatur verrührt wurde. Sodann wurde 1 N wässrige NaOH (100 ml) zugesetzt und das Verrühren für weitere 5 h fortgesetzt. Nunmehr wurde zusätzlich 1 N wässrige NaOH (50 ml) zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht verrührt. Die Reaktion wurde unter Vakuum konzentriert, um den MeOH zu entfernen. Nunmehr wurde H₂O (1,0 Liter) zugesetzt, worauf die wässrige Lösung mit Et₂O extrahiert wurde. Die wässrige Lösung wurde mit 1 N wässriger HCl (700 ml) gesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die EtOAc-Extrakte wurden mit Sole gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (159,2 g) zu ergeben; R_f = 0,34, Kieselgel, MeOH:CHCl₃: AcOH (5:94:1).

c. 2(RS),3(SR)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Isobutylchloroformiat (77,3 g, 0,566 Mol) wurde einer vorgekühlten (-15°C) Lösung von N-Methylmorpholin (59,25 g, 0,566 Mol) und dem Produkt von Ausführungsbeispiel 3b (197,2 g, 0,566 Mol) in getrocknetem THF (2,5 Liter) zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch 10 min lang verrührt wurde. Die Temperatur wurde auf -40°C reduziert, worauf N-Methylmorpholin (59,25 g, 0,566 Mol) sowie anschließend tropfenweise eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 1c (117,5 g, 0,566 Mol) in THF (2,5 Liter) zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde zwecks Aufwärmung auf Raumtemperatur stengelassen und drei Tage lang verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert, und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgelöst und nacheinander mit H_2O , 1 N wässriger HCl und Sole gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 trocknet, gefiltert und konzentriert, um das Rohprodukt (267,8 g) zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Anwendung einer Gradientenelution von THF:Toluol (5:95) bis THF:Toluol (25:75) gereinigt, um das Produkt zu ergeben (183,8 g); TLC, $R_f = 0,4$, Kieselgel, THF:Toluol (20:80).

d. 2(RS),3(SR)-L-Valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Ein Gemisch aus einer Portion des Produktes von Ausführungsbeispiel 3c (36,7 g, 0,073 Mol) und 10% Pd/C (10%, 50% wassernaß) in EtOH (0,6 Liter) wurde auf einem Parr-Schüttler (303.924 Pascal, 3 at H_2) hydriert. Nach 1 h wurde das Reaktionsgefäß evakuiert und anschließend mit H_2 erneut unter Druck gesetzt. Nach einer weiteren halben Stunde wurde das Reaktionsgemisch durch Celite® filtriert und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (26,0 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,16$, Kieselgel, MeOH: CHCl_3 (5:95).

Ausführungsbeispiel 4

2(RS),3(SR)-3-Amino-4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-pentanol-Hydrochloridsalz

a. 2-Methyl-1-nitropropan.

Ein alternatives Verfahren zur Herstellung der Verbindung von Ausführungsbeispiel 1a ist das folgende.

Ein 5-Liter-Dreihalsrundkolben wurde mit einem mechanischen Rührwerk, Thermometer, Zugabetrichter und N_2 -Einlaß ausgestattet. Der Kolben wurde mit AgNO_3 (1 006,8 g, 5,54 Mol) in Et_2O (2,5 Liter) beschickt, worauf Isobutyljodid (927,2 g, 5,03 Mol) in den Zugabetrichter eingebracht wurde. Sowohl der Kolben als auch der Zugabetrichter wurden in Aluminiumfolie eingewickelt, um die Reaktion vor Licht zu schützen. Nach dem Abkühlen der verrührten Suspension auf ungefähr 5°C (Eisbad) wurde mit dem tropfenweisen Zusetzen des Jodids über eine 2-h-Periode hinweg begonnen. Während des gesamten Zusetzens wurde die Reaktionstemperatur bei oder unter 5°C gehalten. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Reaktionsgefäß in Eis gepackt und erhielt Gelegenheit, sich über Nacht langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen. Die NMR-Analyse einer nach 48stündigem Verrühren dem Reaktionsgemisch entnommenen aliquoten Menge zeigte, daß das gesamte Isobutyljodid verbraucht worden war. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite® gefiltert, um Silbersalze zu entfernen, und der Filterkuchen wurde mit Et_2O (3×500 ml) gewaschen. Die zusammengefaßten Filtrate wurden getrocknet MgSO_4 , gefiltert und auf einem Rotationsverdampfer (Badtemperatur = 35°C) auf etwa 600 ml konzentriert. Eine fraktionierte Destillation (atmosphärischer Druck) (Achtung: potentiell explosiv) ergab die gereinigte Nitro-Verbindung (350,4 g, 68% Ausbeute); K 135... 142°C .

b. 2(RS),3(SR)-4-Methyl-3-nitro-1,1,1-trifluoro-2-pentanol.

Ein mit einem mechanischen Rührwerk und N_2 -Einlaß ausgerüsteter 3-Liter-Dreihalsrundkolben wurde mit K_2CO_3 (470,0 g, 3,4 Mol), dem Produkt von Ausführungsbeispiel 4a (350,0 g, 3,4 Mol) und abschließend mit Trifluoroacetaldehyd-Ethyl-Hemiacetal (708,0 g, 4,4 Mol) beschickt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 76 h lang lebhaft verrührt, worauf die ^1H -NMR die nahezu vollständige Konsumtion des Nitroalkans nachwies. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und gefiltert. Das Filtrat wurde mit wässriger HCl bis zum pH = 3 behandelt. Die Schichten wurden separiert, und die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 (500 ml) gewaschen. Die zusammengefaßten CH_2Cl_2 -Portionen wurden mit H_2O (1 Liter) und Sole (1 Liter) gewaschen. Trocknen (MgSO_4) und Konzentrierung erbrachten 854,6 g Rohprodukt in Gestalt eines gelben Öls. Die ^1H -NMR zeigte die zwei diastereomeren Nitroalkohole (die laut Quantifizierung durch die Integration der Alkohol-Protonen im Verhältnis von etwa 3:1 vorhanden sind), die beim Durchlaufen in Aceton- d_6 , welches durch Lösungsmittel und kleine Mengen an Ausgangsstoffen verunreinigt ist, beständig im Bereich $\delta 6,0 \dots 6,5$ auftauchen.

Eine Destillation bei vermindertem Druck ergab die folgenden Fraktionen:

	Masse	Siedepunkt ($^{\circ}\text{C}$)	
A	191,7 g	42 ... $50^{\circ}\text{C}/\text{at}$	A. M. + Lösungsmittel
B	34,8 g	$35^{\circ}\text{C}/1$ Torr ... $45^{\circ}\text{C}/0,5$ Torr	
C	213,6 g	$45^{\circ}\text{C}/0,5$ Torr ... 1,5 Torr	
D	337,8 g	$95^{\circ}\text{C}/1,5$ Torr ... $105^{\circ}\text{C}/2$ Torr	
E	114,0 g	flüchtige Substanzen im Auffanggefäß	

Zur Vereinfachung der Reinigungen in den folgenden Syntheseschritten wurde an dieser Stelle versucht, das diastereomere Hauptpaar in einem im wesentlichen reinen Zustand zu gewinnen und nur dieses Material in der Folge zu bearbeiten. Das diastereomere Hauptpaar kristallisiert sowohl aus dem Diastereomeren-Gemisch als auch aus kaltem Pentan aus, um farblose Nadeln zu erbringen. Daher wurde der Fraktion C aus der obigen Destillation die Gelegenheit gegeben, über Nacht in einem Kühlschrank zu kristallisieren. Das Produkt wurde gesammelt, mit kaltem Pentan gewaschen und mehrere Stunden lang in einem Vakuum-Trockenschrank getrocknet (Achtung! Dieses Material ist in gewissem Maße flüchtig, so daß bei ausgedehnter Vakuumbehandlung beträchtliche Mengen verlorengehen können), um 52,0 g an im wesentlichen reinem Material zu ergeben. Die Fraktionen, von denen (durch NMR) bekannt ist, daß sie beträchtliche Mengen des gewünschten Isomers enthalten, wurden wiederholt in dieser Weise behandelt (und zwecks Erbringung neuer Fraktionen von desweiteren mit dem gewünschten Diastereomer angereichertem Material erneut destilliert), um eventuell eine Gesamtmenge von 197,7 g an im wesentlichen reinem Nitro-Alkohol zu gewinnen. Diese Menge entspricht der Art und Weise des Vorgehens, widerspiegelt jedoch nicht die obere Grenze der Ausbeute.

c. 2(RS),3(SR)-3-Amino-4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-pentanol-Hydrochloridsalz.

Wasserfreier Ethylalkohol (232 ml) wurde 10%igem Pd/C-Katalysator (2,30 g) unter N_2 * zugesetzt. Sodann wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 4b (22,93 g 0,144 Mol) zugesetzt, worauf das resultierende Gemisch auf einen Parr-Hydrierapparat (etwa 480 000 Pascal, 55 psi H_2) über Nacht plazierte wurde. Der Katalysator wurde mittels Filtration durch Celite® entfernt. Der Filterkuchen wurde dann mit EtOH gewaschen. Durch die zusammengefaßten Filtrate wurde HCl-Gas geperlt, bis ungefähr 8 g

(etwa 0,22 Mol) absorbiert waren. Die Lösung wurde auf einem Rotationsverdampfer konzentriert, und der resultierende Rückstand wurde mehrmals aus Et₂O konzentriert, um einen weißen Feststoff zu gewinnen. Der Feststoff wurde mit Et₂O gewaschen und über Nacht in einem Vakuum-Trockenschrank getrocknet, um 20,79 g (88%) Amin-Hydrochlorid zu erbringen. Bei langsamem Erhitzen erweicht sich das Material bei 90°C und schmilzt bei 118... 120°C. Wird eine Probe in ein auf 110°C vorgeheiztes Bad eingetaucht, so schmilzt sie sofort.

* Weniger aktive Katalysatoren (z. B. 10% Pd/BaSO₄, nasses 10% (Pd/C) oder unzureichende Reaktionszeiten können zur Produktion von einem oder mehreren Nebenprodukten führen.

Ausführungsbeispiel 5

2(RS),3(SR)-L-Valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid

a. N-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-L-prolin-Methylester.

Eine Lösung von CBZ-L-Valin (100,0 g, 0,40 Mol) in DMF (1 Liter, über Sieben getrocknet) wurde einem 3-Liter-Dreihals-Rundkolben mit mechanischen Rührwerk, N₂-Einlaß und Thermometer zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt und mit HOBT-Hydrat (108,1 g, 0,80 Mol) versetzt. Sodann wurde etwa 15 min lang verrührt, bevor eine DMF (500 ml) — Schlämme von L-Prolin-Methylester-Hydrochlorid (66,2 g, 0,40 Mol) und TEA (41,8 g, 0,42 Mol) in einer Portion zugesetzt wurde. Zusätzliches DMF (500 ml) wurde verwendet, um die Übertragung der Schlämme zu vervollständigen. Dem Reaktionsgemisch wurde DCC (90,8 g, 0,44 Mol) zugesetzt und mit DMF (100 ml) heruntergewaschen. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang bei 0°C verrührt, bevor es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte und drei Tage lang verrührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde sodann gefiltert, und das Filtrat wurde bei verringertem Druck konzentriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOAc (3 × 1 Liter) gewaschen, und die Konzentration des resultierenden Filtrats ergab Material, welches mit dem Rückstand aus der Konzentration der DMF-Lösung zusammengefaßt wurde. Das kombinierte Produktgemisch (etwa 2,5 Liter) wurde mit Et₂O (2 Liter) verdünnt und im Kühlschranks über Nacht gelagert. Der Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Nach Waschen des Filtrats mit 1 N HCl (1 Liter) bildete sich weiterer Niederschlag, der ebenfalls durch Filtration entfernt wurde. Das Filtrat wurde sodann mit 1 N HCl (1 Liter), H₂O (0,5 Liter), gesättigtem NaHCO₃ (2 × 1 Liter) und Sole (0,5 Liter) gewaschen. Trocknung mittels MgSO₄ und Konzentration erbrachten 587,2 g Rohprodukt. Dieses Material wurde einer Blitzchromatographie auf Kieselgel (3,5 kg) mit einer Gradientenelution (CH₂Cl₂ bis 5% MeOH:CH₂Cl₂ [5:95]) unterzogen. Gemischte Fraktionen wurden wiederholt chromatographiert, um Verunreinigungen zu beseitigen. Die Zusammenfassung der das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktion ergab 500,7 g (87% Material, welches mit einer kleinen Menge Verunreinigung mit geringer R_f kontaminiert war; TLC, R_f = 0,37, Kieselgel, Et₂O:Hexan (3:1); R_f = 0,53, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (5:95).

b. N-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-L-prolin.

Eine methanolische (4 Liter) Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 5a (500,7 g, 1,38 Mol) wurde einem 12-Liter-Dreihals-Rundkolben zugesetzt, welcher mit einem mechanischen Rührwerk und einem N₂-Einlaß ausgerüstet war. Der verrührten Lösung wurde 1 N NaOH (1,4 Liter) zugesetzt, was den pH-Wert auf ungefähr 13 brachte. Nach dreistündigem Verrühren des Reaktionsgemisches fiel der pH-Wert auf 11. Weitere 1 N NaOH (0,1 Liter) wurde verwendet, um den pH-Wert auf 12 zu bringen, worauf das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht verrührt wurde. MeOH wurde durch Konzentration auf einem Rotationsverdampfer aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Im Verlauf der Lösungsmittelenfernung wurde eine Gesamtmenge von 1 Liter H₂O zugesetzt, um die Konzentration der Base zu reduzieren. Die wäßrige Lösung wurde mit Et₂O gewaschen, bevor sie mit 1 N HCl (1,5 Liter) auf einen pH-Wert von ungefähr 3,5 gesäuert wurde. Die Schichten wurden separiert, und die wäßrige Schicht wurde mit EtOAc (3 × 1 Liter) extrahiert. Die zusammengefaßten organischen Extrakte wurden mit Sole (1 Liter) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und konzentriert, um 493,0 g (100%) Produkt in Gestalt eines weißen Feststoffes zu ergeben; TLC, R_f = 0,51, Kieselgel, MeOH: CHCl₃ (5:95) mit zugesetzter AcOH.

c. 2(RS),3(SR)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 5b (105,3 g, 0,302 Mol) wurde unter N₂ in trockenem THF (1,5 Liter) in einem mit mechanischem Rührwerk, Thermometer, N₂-Einlaß und einem Zugabetrichter versehenen 3-Liter-Dreihals-Rundkolben aufgelöst. Die Lösung wurde auf -35°C gekühlt und mit einem Äquivalent (34 ml, 0,309 Mol) NMM behandelt. Über 20 min hinweg wurde Isobutylchloroformiat (39 ml, 0,307 Mol) tropfenweise zugesetzt, während die Temperatur bei ≤ -35°C gehalten wurde. Nach vollendetem Zusetzen wurde das Reaktionsgemisch 1 h lang bei -35°C verrührt. Sodann wurde ein zweites Äquivalent NMM (34 ml) zugesetzt. Nunmehr wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 4c (62,8 g, 0,302 Mol) in THF (300 ml) in einer solchen Rate zugesetzt, daß die Temperatur bei ≤ -35°C gehalten wurde. Nach vollendetem Zusetzen wurde die Temperatur bei ≤ -35°C eine Stunde lang gehalten, bevor dem Gemisch Gelegenheit gegeben wurde, sich unter Verrühren über Nacht auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert, und der Filterkuchen wurde mit THF (1 Liter) gewaschen. Die zusammengefaßten Filtrate wurden konzentriert, um 189 g Rohprodukt zu ergeben. Dieses Material wurde einer Blitzchromatographie auf Kieselgel (5000 ml) unterzogen und mit THF:Toluen (1:9) eluiert. Nachdem das Produkt zu eluieren begann, wurde die Lösungsmittelpolarität in Gradientenmanier verändert: THF:Toluen (15:85); THF:Toluen (20:80); und schließlich MeOH:THF:Toluen (2,5:30:70) (der Einsatz von MeOH wurde minimiert, um die Elution von Verunreinigungen niedriger R_f zu verhindern). Die Konzentration der Säulenfraktionen mit anschließendem Trocknen unter Vakuum über Nacht erbrachte 12,0 g (8%) leicht verunreinigtes Produkt sowie 131,6 g (87%) im wesentlichen reines Material. ANMERKUNG: Lösungen dieses Materials, die zur Erzielung vollständiger Trockenheit herangezogen wurden, erbrachten einen Schaum, der sich unter verlängerter Vakuum-Behandlung eventuell verfestigte. Es war darauf zu achten, daß diese Operation in einem hinreichend großen Kolben vorgenommen wurde, um der Expansion des Schaumes Rechnung zu tragen.) TLC, R_f = 0,25, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (5:95); R_f = 0,37, Kieselgel, THF: Toluen (20:80). Wenn das Material leicht getupfelt ist, lösten sich die beiden Isomere erneut auf, um Tupfen bei R_f = 0,37 und R_f = 0,46, Kieselgel, THF: Toluen (20:80) zu ergeben. (ANMERKUNG: Die Aufrechterhaltung der zu dieser Vorgehensweise angegebenen Innentemperatur scheint für die Gewinnung eines im wesentlichen reinen Produkts entscheidend zu sein.)

d. 2-(RS),3-(SR)-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 5c (131,6g, 0,262 Mol) wurde in EtOH (750 ml) aufgelöst und unter N₂ mit 10%igem Pd/C-Katalysator in einer großen Parr-Hydrierflasche zusammengegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 480000 Pascal, 55 psi H₂-Atmosphäre auf einem Parr-Apparat geschüttelt. Das erneute Unterdrucksetzen mit H₂ wurde fortgesetzt, bis keine weitere Aufnahme mehr beobachtet wurde. Die Prüfung der Reaktion mittels TLC zeigte einen vollständigen Verbrauch von Ausgangsmaterial. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite® gefiltert und zu einem Schaum konzentriert. Dieses Material wurde mit Et₂O verrieben, gefiltert und getrocknet, um 81,4g (84%) eines hellgrauen Feststoffes zu ergeben; TLC, R_f = 0,41, Kieselgel, CHCl₃:MeOH (10:1).

Ausführungsbeispiel 6

3S(oder R)-Phenylmethoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoromethyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib,

R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = ØCH₂, R⁴ = H, A = OCO, n = 1)

a. 2R,3S-3-Amino-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-pentanol-D-Tartarsäuresalz.

Amin-Hydrochlorid (20g), hergestellt wie in Ausführungsbeispiel 4e, wurde in H₂O aufgelöst und mit festem NaHCO₃ neutralisiert. Die wäßrige Lösung wurde mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert, um die aminfreie Base (14,04g) als einen weißen Feststoff zu ergeben. Dieses Material wurde mit D-Tartarsäure (12,31g) in kochendem EtOH (100 ml) zusammengegeben, und die resultierende wolkige Lösung wurde heiß durch Filterpapier gefiltert. Die Lösung wurde zunächst langsam über Nacht auf Raumtemperatur gekühlt und dann für mehrere Stunden in den Kühlschrank gestellt. Der Niederschlag wurde auf einem Filtertrichter gesammelt, mit kaltem EtOH gewaschen und über Nacht in einem Vakuum-Trockenschrank bei 40°C getrocknet. Eine Probe des getrockneten weißen Feststoffes (4,56g) schmolz bei 127...130°C. Das meiste dieses Materials (4,05g) wurde in kochendem EtOH (20 ml) aufgelöst, und die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Der sich absetzende weiße, gelartige Feststoff wurde in einem Sinterglattrichter gesammelt und mit mehreren Portionen EtOH gewaschen. Das mehrstündige Trocknen in einem Vakuum-Trockenschrank bei 40°C ergab einen weißen Feststoff, Schmelzpunkt 132...134°C.

b. 2S,3S-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = ØCH₂, R⁴ = H, A = OCO, n = 1).

Gemäß Ausführungsbeispiel 5b hergestellte Säure (1,00g, 2,87 mMol) wurde unter N₂ in trockenem THF (16 ml) in einem 50-ml-Dreihals-Rundkolben aufgelöst, der mit einem Thermometer, N₂-Einlauf, Scheidewand und einem magnetischen Rührstab ausgerüstet war. NMM (0,34 ml, 3,09 mMol) wurde zugesetzt, und die resultierende verrührte Lösung wurde auf eine Innentemperatur von -35°C gekühlt. Sodann wurde Isobutylchloroformiat (0,37 ml, 2,85 mMol) über 2 min hinweg zugesetzt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Innentemperatur nicht über -35°C anstieg. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei -45...-35°C verrührt. Das D-Tartrat-Salz aus Ausführungsbeispiel 6a (0,92g, 2,86 mMol) in einem Gemisch aus THF (5 ml) und DMSO (2 ml) wurde mit NMM (0,68 ml) behandelt, und die wolkige Lösung wurde dem Reaktionsgemisch in einer solchen Rate zugesetzt, daß die Temperatur unter -40°C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei -45...-15°C verrührt, bevor es sich über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Das Gemisch wurde mit CHCl₃ verdünnt und dann gewaschen (H₂O, gesättigtes wäßriges NaHCO₃), getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert, um das Titelprodukt (1,15g, 80%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. Das ¹H-NMR-Spektrum dieses Materials in DMSO-d₆ zeigte ein Dublett bei δ6,43, welches der entsprechenden chemischen Verschiebung des Alkohol-Protons in Material mit der bezeichneten relativen Konfiguration entspricht.

c. 3S(oder R)-Phenylmethoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = ØCH₂, R⁴ = H, A = OCO, n = 1).

Eine Portion des in Ausführungsbeispiel 6b erzeugten Alkohols (0,25g, 0,5 mMol) wurde in CH₂Cl₂ aufgelöst und mit Dess-Martin-Periodinan (0,42g; 0,99 mMol) in einer Einzelportion behandelt. TFA (0,08 ml, 1,04 mMol) wurde zugesetzt, und das leicht trübe Gemisch wurde über Nacht verrührt. Im Reaktionsgemisch bildete sich eine weiße Suspension. Laut Nachweis mittels TLC lag im wesentlichen kein Ausgangsmaterial vor. Sodann wurden wasserhaltiges Na₂S₂O₃ (0,78g) und NaHCO₃ (0,42g) zugesetzt und mit dem Reaktionsgemisch verrührt. Bei eventuellem Abklären der organischen Schicht aus der weißen Festsuspension wurde diese von der wäßrigen Phase separiert. Die organische Schicht wurde gewaschen (gesättigtes wäßriges NaHCO₃), getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert, um ein Öl zu ergeben. Dieses Material wurde erneut aufgelöst und aus Et₂O/Hexan konzentriert, um einen weißen Feststoff zu ergeben (0,21g, 84% Ausbeute). Die Rekristallisation aus heißem Et₂O/Hexan erbrachte eine im wesentlichen reine Probe der Titelverbindung in Gestalt eines im wesentlichen reinen Isomers, welches bei HPLC einen einzelnen Gipfel mit einer Retentionszeit erbrachte, die mit der einer authentischen Probe des Titelprodukts nach Herstellung gemäß Beschreibung in Ausführungsbeispiel 117 identisch war; HPLC, t_R = 5,65, Col A, H₂O:CH₃CH (55:45), FR = 2,0.

Ausführungsbeispiel 7

1-[2-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)ethoxycarbonyl]-N-[3(RS)-3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. 4-Nitrophenyl 2-[tricyclo(3.3.1.1^{3,7})dec-1-yl]-ethylcarbonat.

Einer Lösung von p-Nitrophenylchloroformiat (1,17g, 5,82 mMol) in Et₂O (25 ml) bei 0°C wurde Pyridin (5 ml) zugesetzt, worauf anschließend tropfenweise über 1 h hinweg 2-(1-Adamantyl)ethanol (1,00g, 5,54 mMol) in Et₂O (20 ml) zugegeben wurde. Das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur 12 h lang verrührt und zwischen H₂O und Et₂O aufgeteilt. Die etherische Schicht wurde mit 5%iger wäßriger HCl, pH 7,0 Phosphat-Puffer gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, gefiltert, und die Lösungsmittel wurden unter Vakuum beseitigt. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Elution mit EtOAc:Hexan (5:95) gereinigt, um das Produkt (1,10g) in Gestalt eines weißen Pulvers zu ergeben; TLC, R_f = 0,29, Kieselgel, EtOAc:Hexan (5:95).

b. 1-[2-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)ethoxycarbonyl]-N-[2(RS),3(SR)-3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 7a (731,0 mg, 2,98 mMol), eines nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2b hergestellten Produktes (500 mg, 1,80 mMol) und K₂CO₃ (2,57g, 18,6 mMol) in DMF (50 ml) wurde bei Raumtemperatur 18 h lang verrührt, gefiltert und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rest wurde in EtOAc aufgenommen, mit drei Portionen 10%iger wäßriger NaOH gewaschen, über festem K₂CO₃:Na₂SO₄ (10:90) getrocknet, gefiltert

MeOH:CHCl₃ (1:99) eluiert wurde. Der resultierende Feststoff wurde mit Hexan gewaschen, um das Produkt (340 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben; HPLC, t_R = 5,86, 6,38, Zorbax® ODS Analysensäule, Durchflußmenge = 2 ml/min, CH₃CN:H₂O:TFA (70:30:0,1).

c. 1-[2-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)ethoxycarbonyl]-N-3(RS)-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid. Einer auf -43°C gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (1,09 g, 8,60 mMol) in trockenem CH₂Cl₂ (15 ml) wurde tropfenweise über 15 min hinweg DMSO (1,37 g, 17,3 mMol) in trockenem CH₂Cl₂ (10 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde 10 min lang verrührt, worauf über 30 min hinweg tropfenweise das Produkt von Ausführungsbeispiel 7 b (340 mg, 0,72 mMol) zugesetzt wurde. Nach weiterem einstündigem Verrühren der Lösung bei -43°C wurde langsam TEA (4,80 ml, 34,5 mMol) zugesetzt, worauf sich die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen konnte und 2 h lang verrührt wurde. Die Lösung wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt, mit 10%iger wäßriger HCl gewaschen, sodann mit 5%igem wäßrigem NaOCl gewaschen, über festem K₂CO₃:Na₂SO₄ (10:90) getrocknet, gefiltert und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde durch 2 aufeinanderfolgende Blitzchromatographien auf Kieselgel bei Eluierung mit MeOH:CHCl₃ (0,1:99,9) bzw. EtOAc:Hexan (1:5) gereinigt, um das Produkt (130 mg) als weißen Feststoff zu ergeben; TLC, R_f = 0,50, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (5:95); HPLC, t_R = 5,31, Zorbax® ODS Analysensäule, Durchflußmenge = 2 ml/min, CH₃CN:H₂O:TFA (70:30:0,01).

Analyse berechnet für:

C₂₄H₃₅N₂F₃O₄ · 0,25 H₂O: C, 60,43; H, 7,50; N, 5,87

Gefunden: C, 60,50; H, 7,45; N, 5,74

Ausführungsbeispiel 8

3(RS)-1-(4-Phenylbutylcarbonyl)-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. 2(RS),3(SR)-1-(4-Phenylbutylcarbonyl)-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid. Eine Lösung von 5-Phenylvaleriansäure (0,330 g, 1,86 mMol) und N-Methylmorpholin (0,280 g, 2,79 mMol) in THF (100 ml) wurde auf -15°C abgekühlt. Sodann wurde eine Lösung von Isobutylchloroformiat (0,280 g, 2,05 mMol) in THF (5 ml) tropfenweise zugesetzt und das Gemisch bei -15°C 10 min lang verrührt, worauf die Temperatur auf -40°C gesenkt und eine Lösung eines gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestellten Produktes (0,500 g, 1,86 mMol) in THF (25 ml) tropfenweise zugesetzt wurde. Das Gemisch wurde 1 h lang bei -40°C sowie über Nacht bei Raumtemperatur verrührt. Das Gemisch wurde gefiltert, und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Verwendung von MeOH:CHCl₃ (3:97) als Eluent gereinigt, um das Produkt (0,60 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben; TLC, R_f = 0,40...0,51, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (3:97).

b. 3(RS)-1-(4-Phenylbutylcarbonyl)-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung von DMSO (4,22 g, 54,0 mMol) in trockenem CH₂Cl₂ (80 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre tropfenweise über 10 min hinweg einer vorgekühlten (-60°C) verrührten Lösung von Oxalylchlorid (3,43 g, 27,0 mMol) in CH₂Cl₂ (10 ml) zugesetzt. Die Temperatur überschritt während des Zusetzens nicht -55°C. Das Gemisch wurde bei -60°C 15 min lang verrührt, worauf ebenfalls bei -60°C eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 8 a (0,580 g, 1,35 mMol) in CH₂Cl₂ (100 ml) tropfenweise über 10 min hinweg zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bei -60°C 1 h lang verrührt. Nunmehr wurde bei -60°C Diisopropylethylamin (6,98 g, 54,0 mMol) tropfenweise über 10 min hinweg zugesetzt. Beim anschließenden Warmwerden auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch eine Stunde lang verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit zwei Portionen von 1 N wäßriger HCl und Sole gewaschen und unter Vakuum konzentriert, um das rohe Produkt (0,85 g in Gestalt eines orangefarbenen Sirups zu ergeben. Das Rohprodukt wurde durch drei aufeinanderfolgende Blitzchromatographien auf Kieselgel gereinigt, wobei jeweils mit 1) MeOH:CHCl₃ (3:97), 2) MeOH:CHCl₃ (3:97) und 3) Et₂O:Hexan (90:10) eluiert wurde, um das Produkt (319 mg) in Gestalt eines weißen Schaums zu ergeben; TLC, R_f = 0,33...0,40, Kieselgel, Et₂O:Hexan (90:10); HPLC, t_R = 17,93, 18,55, Zorbax® ODS Analysensäule, H₂O:CH₃CN (55:45), Durchflußmenge = 2 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₂H₂₉N₂O₃F₃ · 25 H₂O: C, 58,85; H, 7,07; N, 6,24

Gefunden: C, 58,91; H, 6,83; N, 6,13

Ausführungsbeispiel 9

3(RS)-1-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

Eine Lösung von Dimethylsulfoxid (0,890 g, 11,4 mMol) und trockenem Methylenchlorid (5 ml) wurde tropfenweise einer verrührten Lösung von Oxalylchlorid (0,75 g, 5,9 mMol) und trockenem Methylenchlorid (5 ml) bei -60°C unter Stickstoff zugesetzt. Dem Reaktionsgemisch wurde Gelegenheit gegeben, sich auf -25°C zu erwärmen, sodann wurde eine Lösung aus einem nach Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 a hergestellten Produkt (0,2000 g, 0,497 mMol) und trockenem Methylenchlorid (5 ml) zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde 0,5 h lang bei -25°C verrührt. Sodann wurde Triethylamin (1,94 g, 19,2 mMol) zugesetzt und dem Reaktionsgemisch Gelegenheit gegeben, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert. Das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgelöst. Die Chloroform-Lösung wurde nacheinander mit 1 N wäßriger HCl und Sole gewaschen sowie über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösung wurde gefiltert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um das Rohprodukt (0,147 g) zu ergeben. Das rohe Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel mit CHCl₃:MeOH (97:3) als Eluenten gereinigt, um das Produkt (0,11 g) zu ergeben; TLC, R_f = 0,25, CHCl₃:EtOAc (90:10).

Analyse berechnet für:

C₁₉H₂₃F₃N₂O₄ · 1,5 H₂O: C, 53,39; H, 6,13; N, 6,55

Gefunden: C, 53,55; H, 5,78; N, 6,56

Ausführungsbeispiel 10**2(RS),3(SR)-L-Valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid**
(Formel)

a. N-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-L-prolinmethylester.

Die Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3a wurde wiederholt.

b. N-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-L-prolin.

Unter Verwendung des Materials von Ausführungsbeispiel 10a wurde die Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3b wiederholt.

c. 2-Methyl-1-nitropropan.

Die Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 1a wurde wiederholt.

d. 2(RS),3(SR)-4-Methyl-3-nitro-1,1,1-trifluoro-2-pentanol.

Die Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 1b wurde unter Verwendung des Materials von Ausführungsbeispiel 10c wiederholt.

e. 2(RS),3(SR)-3-Amino-4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-pentanol-Hydrochloridsalz.

Die Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 1c wurde unter Verwendung des Materials von Ausführungsbeispiel 10d wiederholt.

f. 2(RS),3(SR)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Das Verfahren von Ausführungsbeispiel 3c wurde unter Verwendung der Verbindungen von den Ausführungsbeispielen 10b und 10e wiederholt.

g. 2(RS),3(SR)-L-Valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Das Verfahren von Ausführungsbeispiel 3d wurde unter Verwendung der Verbindung von Ausführungsbeispiel 10f wiederholt.

Ausführungsbeispiel 11**3(RS)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid**

a.-f. Die Schritte a-f wurden gemäß Erläuterung in den Ausführungsbeispielen 10a-f wiederholt.

g. 3(RS)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung von DMSO (12,46 g, 159,50 mMol) in trockenem CH_2Cl_2 (12 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre tropfenweise über 10 min hinweg einer vorgekühlten (-60°C) verrührten Lösung von Oxalylchlorid (10,12 g, 79,75 mMol) in CH_2Cl_2 (160 ml) zugesetzt. Während des Zusetzens überschritt die Temperatur des Reaktionsgemisches in keinem Fall -50°C . Sodann wurde bei -60°C eine Lösung des Alkohols von Ausführungsbeispiel 11f (2,00 g, 3,99 mMol) in CH_2Cl_2 (160 ml) tropfenweise über 10 min hinweg zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -60°C 1 h lang verrührt. Nunmehr wurde bei -60°C Diisopropylethylamin (20,62 g, 159,50 mMol) tropfenweise über 10 min hinweg zugesetzt. Beim Erwärmenlassen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch 1 h lang verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 N wässriger HCl und anschließend mit Sole gewaschen und dann unter Vakuum konzentriert, um das rohe Produkt als einen orangefarbenen Sirup (2,76 g) zu ergeben. Das Rohprodukt wurde mit drei aufeinanderfolgenden Blitzchromatographien auf Kieselgel bei Eluierung 1) mit Ether:Hexan (80:20), 2) MeOH: CHCl_3 (2,5:97,5) und 3) mit MeOH: CHCl_3 (2,5:97,5) gereinigt, um das Produkt in Gestalt eines weißen Schaums (0,88 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,45$, Kieselgel, MeOH: CHCl_3 (3:97); HPLC, $t_R = 6,45, 11,10$, Zorbax® ODS Analysensäule, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (55:45) mit 0,1%iger Trifluoressigsäure, Durchflußmenge = 2 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 56,68; H, 6,54 N, 8,26

Gefunden: C, 56,58; H, 6,52; N, 8,21

Ausführungsbeispiel 12**3(RS)-[2-(2-Oxopyrrolidinyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxypentyl)]-L-prolinamid**

a. 4-Nitrophenyl-2-(2-oxopyrrolidinyl)ethylcarbonat.

N-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidon (3,00 g, 23,2 mMol) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in Diethylether (20 ml) aufgelöst und bei Raumtemperatur verrührt. Dem Gemisch wurde eine Lösung von p-Nitrophenylchloroformiat (4,68 g, 23,2 mMol) in Diethylether (25 ml) tropfenweise über 2 h hinweg zugesetzt. Das Gemisch wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur verrührt. Das Gemisch wurde unter Vakuum konzentriert, um das Rohprodukt (7,90 g) zu ergeben. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel mit MeOH: CHCl_3 (5:95) gereinigt, um das Produkt als ein weißes Pulver (4,62 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,51$, Kieselgel, MeOH: CHCl_3 (3:97).

b. 2(RS),3(SR)-[2-(2-Oxopyrrolidinyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Kaliumcarbonat (2,820 g, 40,80 mMol) wurde einer Lösung von Ethyl-2-pyrrolidon-p-nitrophenylcarbonat (1,20 g, 4,08 mMol) und einem laut Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestellten Produkt (1,50 g, 4,08 mMol) in DMF (100 ml) bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt, und das überschüssige K_2CO_3 wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert, um einen Rückstand zu ergeben, welcher in EtOAc aufgelöst und nacheinander mit wässrigem 10%igem NaHCO_3 , Wasser, wässriger 5%iger Zitronensäure und Sole gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert, um den rohen Alkohol zu ergeben. Der Alkohol wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel mit MeOH: CHCl_3 (5:95) gereinigt, um das Produkt (0,72 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,46$, Kieselgel, MeOH: CHCl_3 (7:93).

c. 3(RS)-[2-(2-Oxopyrrolidinyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxypentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung von DMSO (4,310 g, 55,20 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (6 ml) wurde tropfenweise über 10 min hinweg einer vorgekühlten (-60°C) verrührten Lösung von Oxalylchlorid (3,500 g, 27,60 mmol) in CH_2Cl_2 (80 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Während des Zusetzens überstieg die Temperatur des Reaktionsgemisches niemals -50°C . Eine Lösung des Alkohols von Ausführungsbeispiel 12b (0,720 g, 1,38 mmol) in CH_2Cl_2 (80 ml) wurde tropfenweise über 10 min hinweg bei -60°C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -60°C 1 h lang verrührt. Sodann wurde eine Lösung von Diisopropylethylamin (7,13 g, 55,2 mmol) in CH_2Cl_2 (50 ml) tropfenweise über 10 min hinweg bei -60°C zugesetzt. Beim Erwärmen lassen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch 1 h lang verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 N wässriger HCl und Sole gewaschen und dann unter Vakuum konzentriert, um das rohe Produkt in Gestalt eines orangefarbenen Sirups zu ergeben. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel mit $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95) gereinigt, um das Produkt als weißen Schaum (0,43 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,33$, Kieselgel, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95); HPLC, $t_R = 3,50, 4,63$, Zorbax® ODS Analysensäule, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (55:45), Durchflußmenge = 1 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6\text{F}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 51,29; H, 6,92; N, 10,40

Gefunden: C, 51,20; H, 6,86; N, 10,03

Ausführungsbeispiel 13

3(RS)-[2-Methoxycarbonyl]ethylcarbonyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoromethyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. Benzyloxycarbonyl-L-valyl-L-prolin-t-butylester.

Eine Lösung von N-Benzyloxycarbonyl-L-valin (56,25 g, 0,244 Mol) und HOBT (60,67 g, 0,45 Mol) in DMF (565 ml) wurde auf 5°C gekühlt. Sodann wurde DCC (50,89 g, 0,247 Mol) in einer Portion zugesetzt. Das Gemisch wurde weitere 15 min bei 5°C verrührt und dann mit L-Prolin-t-butylester (38,36 g, 0,224 Mol) versetzt. Das Gemisch wurde weitere 2 h bei 5°C sowie anschließend 48 h lang bei Raumtemperatur verrührt. Das Gemisch wurde gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Der ölige Rückstand wurde in EtOAc (1 Liter) aufgelöst und nacheinander mit 20%iger wässriger Zitronensäure, gesättigtem wässrigem NaHCO_3 und Sole gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (92,0 g) als einen weißen Schaum zu erbringen; TLC, $R_f = 0,9$, Kieselgel, $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (85:15).

b. L-Valyl-L-prolin-t-butylester.

Ein Gemisch des Produktes von Ausführungsbeispiel 13a (92,0 g, 0,227 Mol) und 10%igem Pd/C (10 g) in EtOH (1 Liter) wurde auf einem Parr-Schüttler 6 h lang bei Pascal, 60 psi und Raumtemperatur hydriert. Das Gemisch wurde durch Celite® gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (62 g) als ein viskoses gelbes Öl zu erbringen; TLC, $R_f = 0,3$, Kieselgel, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (10:90).

c. N-[2-(Methoxycarbonyl)ethylcarbonyl]-L-valyl-L-prolin-1,1-dimethylethylester.

1 N wässrige NaOH (8,0 ml) wurde einer vorgekühlten (0°C) Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 13b (2,1 g, 7,8 mmol) in CH_2Cl_2 (60 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde verrührt und mit 3-Carbomethoxypropionylchlorid (0,96 ml, 7,8 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min lang bei 0°C lebhaft verrührt. Die Lösung wurde aus dem Eisbad herausgenommen, mit H_2O (30 ml) verdünnt und mit 1 N wässriger HCl gesäuert. Die organische Schicht wurde separiert, und die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Schichten wurden zusammengefaßt, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde mittels Blitzchromatographie auf einer Kieselgel-Säule bei Eluierung mit Et_2O und anschließend EtOAc gereinigt, um das Produkt (2,68 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,28$, Kieselgel, Et_2O .

d. N-[2-(Methoxycarbonyl)ethylcarbonyl]-L-valyl-L-prolin.

Eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 13c (2,68 g, 6,98 mmol) in CH_2Cl_2 (11 ml) wurde Trifluoroessigsäure (11,0 ml, 143 mmol) zugesetzt. Das Gemisch wurde 4 h lang verrührt und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (2,13 g) zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

e. 2(RS),3(SR)-[2-(Methoxycarbonyl)ethylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Isobutylchloroformiat (0,85 ml, 6,5 mmol) wurde einer vorgekühlten (-15°C) Lösung von N-Methylmorpholin (0,71 ml, 6,5 mmol) und dem Produkt von Ausführungsbeispiel 13d (2,13 g, 6,5 mmol) in THF (50 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min lang verrührt, und die Temperatur wurde auf -50°C reduziert. Sodann wurde eine Suspension von N-Methylmorpholin (0,71 ml, 6,5 mmol) und einem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 1c hergestellten Produkt (1,39 g, 6,5 mmol) in THF (50 ml) in einer Portion zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch über Nacht während des Erwärmens auf Raumtemperatur verrührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und nacheinander mit 1 N wässriger HCl und Sole gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel und Eluierung mit $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95) gereinigt, um das Produkt (1,92 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,24$, Kieselgel, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95).

f. 3(RS)-[2-Methoxycarbonyl]ethylcarbonyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung von DMSO (11,2 ml, 0,158 Mol) in CH_2Cl_2 (12 ml) wurde langsam einer vorgekühlten (-60°C) Lösung von Oxalylchlorid (6,9 ml, 0,079 Mol) in CH_2Cl_2 (160 ml) zugesetzt. Eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 13e (1,90 g, 3,95 mmol) in CH_2Cl_2 (160 ml) wurde dem Reaktionsgemisch zugesetzt, worauf 1 h lang bei -60°C verrührt wurde. Sodann wurde langsam Diisopropylethylamin (28,0 ml, 0,158 Mol) zugesetzt, worauf dem Reaktionsgemisch Gelegenheit gegeben wurde, sich auf Umgebungstemperatur zu erwärmen. Die Lösung wurde mit 1 N wässriger HCl (2×80 ml) und Sole gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und konzentriert, um das Rohprodukt (3,5 g) zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Filtration durch Kieselgel mit EtOAc und anschließende Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Verwendung von $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95) gereinigt, um das Produkt (1,49 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,31$, Kieselgel, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95); Diagnostische ^1H NMR Verschiebungen (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, 1/2H; 4,58, dd, 1/2H; 8,1, d, 1H; 8,58, dd, 1H.

Ausführungsbeispiel 14

3(RS)-[(2-Carboxyethyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

1 N wässrige NaOH (0,92 ml) wurde einer Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 13f (0,20 g, 0,42 mMol) in MeOH (10 ml) zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch über Nacht bei Umgebungstemperatur verrührt wurde. Nunmehr wurde 1 N wässrige HCl (1 ml) zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch unter Vakuum konzentriert wurde, um MeOH zu entfernen. Die verbleibende wässrige Lösung wurde mit EtOAc extrahiert, und die organische Schicht wurde mit Sole gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (0,18 g) zu ergeben; TLC, R_f = 0,2, Kieselgel, MeOH:CHCl₃:TFA (5:94:1); HPLC, t_R = 2,9, 5,86, Applied Science Absorbosphere® C8, 4,6 mm × 10 cm, CH₃CN:H₂O:TFA (20:80:0,1), Durchflußmenge = 1,6 ml/min.

Ausführungsbeispiel 15

3(RS)-[(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid a. 2(RS), 3(SR)-[(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid

Eine Lösung von Ethyl-4-isocyanatobenzoat (0,86 g, 4,5 mMol) in CHCl₃ (2 ml) wurde tropfenweise einer Lösung eines laut Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestellten Produktes (1,65 g, 4,5 mMol) in CHCl₃ (20 ml) zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch über Nacht bei Umgebungstemperatur verrührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum konzentriert, um das Rohprodukt zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Verwendung von MeOH:CHCl₃ (2,5:97,5) und MeOH:CHCl₃ (5:95) als Eluenten gereinigt, um das Produkt (1,76 g) zu ergeben; TLC, R_f = 0,34, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (5:95).

b. 3(RS)-[(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.
Eine Lösung von DMSO (4,5 ml, 63 mMol) in CH₂Cl₂ (5 ml) wurde langsam einer vorgekühlten (-60°C) Lösung von Oxalylchlorid (2,75 ml, 31,5 mMol) in CH₂Cl₂ (60 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min lang bei -60°C verrührt. Sodann wurde dem Reaktionsgemisch eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 15a (1,76 g, 3,15 mMol) in CH₂Cl₂ (60 ml) zugesetzt, worauf 1 h lang bei -60°C verrührt wurde. Nunmehr wurde Diisopropylethylamin (11 ml, 63 mMol) langsam zugesetzt, worauf sich das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur erwärmen konnte. Die Lösung wurde mit 1 N wässriger HCl (2 × 60 ml) und Sole gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert, um das rohe Produkt (2,3 g) zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Einsatz eines Stufengradienten von CHCl₃, MeOH:CHCl₃ (2,5:97,5) und MeOH:CHCl₃ (5:95) gereinigt, um das Produkt (0,91 g) zu ergeben; TLC, R_f = 0,42, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (5:95); HPLC, t_R = 6,77, 11,27 Zorbax® ODS Analysensäule, CH₃CN:H₂O (45:55), Durchflußmenge = 2 ml/min.

Ausführungsbeispiel 16

3(RS)-[(4-Carboxyphenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

1 N wässrige NaOH (1 ml) wurde einer Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 15b (0,48 g, 0,86 mMol) in MeOH:H₂O (8 ml:7 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang verrührt, sodann wurde zusätzliche 1 N wässrige NaOH (1 ml) zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch über Nacht bei Umgebungstemperatur verrührt wurde. Nunmehr wurde 1 N wässrige HCl (2,5 ml) zugesetzt, und das Methanol wurde unter Vakuum entfernt. Dem Rückstand wurde H₂O (10 ml) zugesetzt, worauf mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert wurde. Die zusammengefaßten organischen Schichten wurden mit Sole gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (0,42 g) zu ergeben; TLC, R_f = 0,17, Kieselgel, MeOH:CHCl₃:AcOH (5:94:1); HPLC, t_R = 2,38, 2,78, Zorbax® ODS Analysensäule, CH₃CN:H₂O (30:70), Durchflußmenge = 1 ml/min.

Ausführungsbeispiel 17

3(RS)-[(4-Phenylbutyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. 2(RS), 3(SR)-[(4-Phenylbutyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.
DCC (0,906 g, 4,4 mMol) wurde einer Lösung von 5-Phenylvaleriansäure (0,728 g, 4,08 mMol), einem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestellten Produkt (1,5 g, 4,08 mMol) und HOBT (1,19 g, 8,8 mMol) in THF (75 ml) bei 0°C zugesetzt. Das Gemisch wurde verrührt und zum langsamen Erwärmen über Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Das Gemisch wurde unter Vakuum konzentriert, und der resultierende Rückstand wurde in CHCl₃ (60 ml) aufgenommen und nacheinander mit 20%iger Zitronensäure (30 ml), H₂O (30 ml), 5%igem wässrigem NaHCO₃ (30 ml) und Sole (30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde gesammelt, über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das rohe Produkt (2,0 g) zu ergeben. Die Reinigung mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Eluierung mit MeOH:CHCl₃ (5:95) erbrachte das Produkt (1,0 g) in Gestalt eines weißen Schaumes; TLC, R_f = (0,5...0,55), Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (5:95).

b. 3(RS)-[(4-Phenylbutyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.
Eine Lösung von DMSO (3,4 ml, 48 mMol) in trockenem CH₂Cl₂ (4 ml) wurde tropfenweise einer verrührten Lösung von Oxalylchlorid (2,10 ml, 24 mMol) in trockenem CH₂Cl₂ (50 ml), auf -60°C gekühlt, unter einer N₂-Atmosphäre zugesetzt. Die Lösung wurde bei -60°C 15 min lang verrührt. Sodann wurde eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 17a (1,00 g, 1,89 mMol) in trockenem CH₂Cl₂ (30 ml) langsam zugesetzt, wobei die Lösungstemperatur unter -50°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde bei (-50°C) 1 h lang verrührt. Sodann wurde Diisopropylethylamin (8,48 ml, 48 mMol) tropfenweise zugesetzt, worauf dem Reaktionsgemisch Zeit gelassen wurde, sich langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit 1 N wässriger HCl und Sole gewaschen. Die organische Phase wurde gesammelt, mit Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das rohe Keton zu ergeben. Das Keton wurde durch 3 aufeinanderfolgende Blitzchromatographien mit Kieselgel und Eluenten aus (MeOH:CHCl₃) (5:95), CHCl₃ (100%) — MeOH:CHCl₃ (3:97), und Et₂O (100%) — MeOH:Et₂O (10:90) gereinigt, um das Finalprodukt (0,2 g) in Gestalt eines weißen wachsartigen Feststoffes zu ergeben; HPLC, t_R = 6,80, 8,90, Zorbax® ODS-Säule; H₂O:CH₃CN:TFA (40:60:0,1), Durchflußmenge = 0,75 ml/min.

Analyse berechnet für:

$C_{27}N_3O_4F_3H_{38} \cdot 0,5 H_2O$: C, 60,65; H, 7,35; N, 7,85

Gefunden: C, 60,68; H, 7,30; N, 7,67

Ausführungsbeispiel 18

3(RS)-2-[2-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. 4-Nitrophenyl 2-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)ethylcarbonat.

Ein Produkt wurde unter Anwendung der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 7a gewonnen.

b. 2(RS), 3(SR)-[2-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 18a (0,758 g, 2,19 mMol), eines nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestellten Produktes (0,768 g, 2,09 mMol) und K_2CO_3 (2,89 g, 20,9 mMol) in DMF (75 ml) wurde bei Raumtemperatur 18 h lang verrührt und gefiltert, worauf die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurden. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit 3 Portionen 10%iger wäßriger NaOH und Sole gewaschen, über festem $K_2CO_3:Na_2SO_4$ (10:90) getrocknet und gefiltert, worauf die Lösungsmittel bei vermindertem Druck beseitigt wurden. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Eluierung mit MeOH:CHCl₃ (2:98) gereinigt, um das Produkt (0,965 g) als einen weißen Schaum zu ergeben; TLC, R_f = 0,14 und 0,18, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (2:98).

c. 3(RS)-[2-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

Einer auf -43°C gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (2,14 g, 16,8 mMol) in trockenem CH₂Cl₂ (30 ml) wurde DMSO (2,66 g, 33,6 mMol) in CH₂Cl₂ (20 ml) tropfenweise über 1 h hinweg zugesetzt, worauf das Produkt von Ausführungsbeispiel 18b (0,965 g, 1,68 mMol) in der gleichen Weise über 30 min hinweg zugesetzt wurde. Nach weiterem einstündigem Verrühren der Lösung bei -43°C wurde Triethylamin (8,50 g, 84,0 mMol) zugesetzt, worauf der Lösung Zeit gelassen wurde, sich langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen. Die Lösung wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt, mit 5%iger wäßriger HCl und 5%igem wäßrigem NaOCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und gefiltert, worauf das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Eluierung mit CHCl₃ nach Vorbehandlung des Kieselgels mit MeOH:CHCl₃ (1:99) gereinigt, um das Produkt (410 mg) als weißen Schaum zu ergeben; TLC, R_f = 0,39, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (2:98); HPLC, t_R = 8,12 und 10,75, Zorbax® ODS-Säule, Durchflußmenge = 1,5 ml/min, CH₃CN:H₂O:TFA (70:30:0,1).

Analyse berechnet für:

$C_{29}H_{44}N_3F_3O_5 \cdot 0,75 H_2O$: C, 59,52; H, 7,83; N, 7,18

Gefunden: C, 59,48; H, 7,70; N, 7,17

Ausführungsbeispiel 19

3(RS)-[(2-Methoxyethoxy)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. 2-(2-Methoxyethoxy)ethyl 4-nitrophenylcarbonat.

Einer Lösung von p-Nitrophenylchloroformiat (2,00 g, 9,92 mMol) in Et₂O (50 ml) bei 0°C wurde tropfenweise über 1 h hinweg Pyridin (8 ml) und anschließend 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol (1,14 g, 9,45 mMol) in Et₂O (25 ml) zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur 12 h lang verrührt und zwischen H₂O und Et₂O aufgeteilt. Die etherische Schicht wurde mit 5%iger wäßriger HCl und Phosphatpuffer pH 7,0 gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und gefiltert, worauf die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurden. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Eluierung mit EtOAc:Hexan (30:70) gereinigt, um das Produkt (1,30 g) als klares farbloses Öl zu ergeben; TLC, R_f = 0,11, Kieselgel, EtOAc:Hexan (30:70).

b. 2(RS), 3(SR)-[(2-Methoxyethoxyethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 19a (1,11 g, 3,90 mMol), eines nach Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestellten Produktes (1,37 g, 3,72 mMol) und K_2CO_3 (5,14 g, 37,2 mMol) in DMF (100 ml) wurde bei Raumtemperatur 18 h lang verrührt und gefiltert, worauf die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurden. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, mit 3 Portionen 10%iger wäßriger NaOH und Sole gewaschen, über festem $K_2CO_3:Na_2SO_4$ (10:90) getrocknet und gefiltert, worauf die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurden. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Eluierung mit EtOAc nach Vorbehandlung des Kieselgels mit TEA:Hexan (1:9) gereinigt, um das Produkt (1,13 g) in Gestalt eines klaren farblosen Glases zu ergeben; TLC, R_f = 0,43 und 0,48, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (1:9).

Analyse berechnet für:

$C_{22}H_{38}N_3O_7F_3$: C, 51,45; H, 7,45; N, 8,18

Gefunden: C, 51,48; H, 7,35; N, 8,01

c. 3(RS)-[(2-Methoxyethoxy)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

Einer auf -43°C gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (3,26 g, 2,57 mMol) in trockenem CH₂Cl₂ (70 ml) wurde tropfenweise über 1 h hinweg DMSO (4,07 g, 51,4 mMol) in CH₂Cl₂ (20 ml) zugesetzt, worauf das Produkt von Ausführungsbeispiel 19b (1,10 g, 2,14 mMol) in CH₂Cl₂ (25 ml) in der gleichen Weise über 30 min hinweg zugesetzt wurde. Nach dem Verrühren der Lösung bei -43°C über eine weitere Stunde hinweg wurde TEA (10,80 g, 107,0 mMol) zugesetzt, worauf der Lösung Gelegenheit gegeben wurde, sich langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen. Die Lösung wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt, mit 5%iger wäßriger HCl und 5%igem wäßrigem NaOCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und dann gefiltert, worauf die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurden. Das rohe Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Eluierung mit MeOH:CHCl₃ (2:98) gereinigt, um das Produkt (420 mg) als einen klaren, hellgelben Sirup zu ergeben; TLC, R_f = 0,32 und 0,37, Kieselgel, MeOH:CHCl₃ (5:95); HPLC, t_R = 7,38 und 9,55, Zorbax® ODS Analysensäule, Durchflußmenge = 0,5 ml/min, CH₃CN:H₂O:TFA (50:50:0,1).

Analyse berechnet für:

$C_{22}H_{36}N_3O_7F_3 \cdot 0,75 H_2O$: C, 50,33; H, 7,20; N, 8,00

Gefunden: C, 50,34; H, 7,21; N, 7,58

Ausführungsbeispiel 20

3(RS)-[(4-Methoxyphenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. 2(RS),3(SR)-[(4-Methoxyphenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Einer auf 0°C gekühlten Lösung eines nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestellten Produktes (1,50 g, 4,08 mmol) und TEA (2,06 g, 20,4 mmol) in CHCl_3 (50 ml) wurde tropfenweise über 1 h hinweg 4-Methoxybenzoylchlorid (0,766 g, 4,49 mmol) in CHCl_3 (40 ml) hinzugegeben, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht verrührt. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, mit 5%iger wäßriger HCl und 20%iger wäßriger NaOH gewaschen, über festem $\text{K}_2\text{CO}_3:\text{Na}_2\text{SO}_4$ (10:90) getrocknet und anschließend gefiltert, worauf die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurden. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Eluierung mit MeOH: CHCl_3 (5:95) gereinigt, um das Produkt (1,84 g) als einen weißen Schaum zu ergeben; TLC, R_f = 0,33, Kieselgel, MeOH: CHCl_3 (5:95).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{N}_3\text{F}_3 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$: C, 56,86; H, 6,88; N, 8,29

Gefunden: C, 56,80; H, 6,88; N, 8,07

b. 3(RS)-[(4-Methoxyphenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

Einer auf -43°C gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (3,79 g, 29,9 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (50 ml) wurde tropfenweise über 40 min hinweg DMSO (4,73 g, 59,8 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) zugesetzt, worauf das Produkt von Ausführungsbeispiel 20a (1,50 g, 2,99 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) in der gleichen Weise über 30 min hinweg zugesetzt wurde. Nach Verrühren der Lösung bei -43°C über eine weitere Stunde hinweg wurde TEA (15,10 g, 149,5 mmol) zugesetzt, worauf der Lösung Gelegenheit gegeben wurde, sich langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen. Die Lösung wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit 5%iger wäßriger HCl und 5%igem wäßrigem NaOCl gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und anschließend gefiltert, worauf die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurden. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Eluierung mit EtOAc:Hexan (1:1) nach Vorbehandlung des Kieselgels mit TEA:Hexan (10:90) gereinigt, um das Produkt (489 mg) in Gestalt eines weißen Schaumes zu ergeben; TLC, R_f = 0,15 und 0,19, Kieselgel, MeOH: CHCl_3 (2:98); HPLC, t_R = 6,62 und 9,72, Zorbax® ODS-Säule, Durchflußmenge = 1 ml/min, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ (50:50:0,1).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{N}_3\text{F}_3$: C, 57,71; H, 6,46; N, 8,41

Gefunden: C, 57,39; H, 6,67; N, 8,18

Ausführungsbeispiel 21

3(RS)-N²,N⁶-Di[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. 2(RS),3(SR)-N-[3-(4-Methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Ein Produkt wurde nach Anwendung der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2b gewonnen.

b. 2(RS),3(SR)-N²,N⁶-Di[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

DCC (0,84 g, 4,09 mmol) wurde bei 0°C unter Stickstoff einer verrührten Lösung von (N²,N⁶-Dibenzyloxycarbonyl)-L-lysin (1,54 g, 3,72 mmol), dem Produkt von Ausführungsbeispiel 21a (1,0 g, 3,72 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (1,01 g, 7,44 mmol) und trockenem THF (70 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei 0°C verrührt und zum langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert, das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in CHCl_3 aufgelöst. Die CHCl_3 -Lösung wurde mit 20%iger wäßriger Zitronensäure gewaschen, und die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und gefiltert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um das Rohprodukt (3,14 g) zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Eluierung mit CHCl_3 :MeOH (97:3) gereinigt, um 1,50 g des Finalproduktes zu ergeben; R_f = 0,33...0,45, CHCl_3 :MeOH (95:5), Kieselgel.

c. 3(RS)-N²,N⁶-Di[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung von DMSO (3,59 g, 46 mmol) und trockenem CH_2Cl_2 (30 ml) wurde einer verrührten Lösung von Oxalylchlorid (3,04 g, 24 mmol) und trockenem CH_2Cl_2 (50 ml) bei -60°C unter Stickstoff zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -60°C 5 min lang verrührt, worauf es sich auf -30°C erwärmen konnte. Sodann wurde tropfenweise eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 21 b (1,32 g, 2,0 mmol) und trockenem CH_2Cl_2 (30 ml) zugesetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei -25°C eine Stunde lang verrührt. Sodann wurde TEA (7,8 g, 77,4 mmol) zugesetzt, worauf dem Reaktionsgemisch Gelegenheit gegeben wurde, sich langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 N wäßriger HCl und Sole gewaschen.

Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um das Produkt (2,6 g) zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie (Kieselgel, CHCl_3 :MeOH, 97:3) gereinigt, um das Produkt (0,99 g) zu ergeben; TLC, R_f = 0,4...0,52, CHCl_3 :MeOH (95:5), Kieselgel.

Ausführungsbeispiel 22

3(RS)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-phenylalanyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. 2(RS),3(SR)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-phenylalanyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

DCC (1,01 g, 4,92 mmol) wurde einer verrührten Lösung einer Portion des Produktes von Ausführungsbeispiel 21a (1,41 g, 4,47 mmol), N-(Benzyloxycarbonyl)-L-phenylalanin (1,20 g, 4,47 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (1,21 g, 8,94 mmol) und trockenem THF (75 ml) bei 0°C unter Stickstoff zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C 1 h lang verrührt, durfte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde über Nacht verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um den rohen Rückstand zu ergeben, welcher in CHCl_3 aufgelöst wurde. Die CHCl_3 -Lösung wurde mit 20%iger wäßriger Zitronensäure und Sole gewaschen sowie über Na_2SO_4 getrocknet. Die CHCl_3 -Lösung wurde gefiltert, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um das Rohprodukt (3,57 g) zu ergeben.

Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Eluierung mit CHCl_3 :MeOH (97:3) gereinigt, um das Produkt (1,45 g) in Gestalt eines weißen Schaumes zu ergeben; TLC, R_f = 0,39...0,60, CHCl_3 :MeOH (95:5), Kieselgel, HPLC: Zorbax® ODS-Analysensäule, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (50:50), Durchflußmenge = 2,5 ml/min, t_R = 6,47 und 7,63.

b. 3(RS)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-phenylalanyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung von DMSO (2,33 g, 29,9 mMol) und trockenem CH_2Cl_2 (40 ml) wurde bei -60°C unter Stickstoff tropfenweise einer verrührten Lösung von Oxalylchlorid (1,89 g, 14,9 mMol) und trockenem CH_2Cl_2 (40 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -60°C 0,5 h lang verrührt. Bei -50°C wurde sodann eine Lösung aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 22a (1,43 g, 2,49 mMol) und trockenem CH_2Cl_2 (40 ml) zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde bei -60°C 1 h lang verrührt. Nunmehr wurde Diisopropylethylamin (7,70 g, 59,7 mMol) zugesetzt, worauf dem Reaktionsgemisch Gelegenheit gegeben wurde, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Gemisch wurde dann zweimal mit 1 N wäßriger HCl und dann mit Sole gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und gefiltert, worauf das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde, um das Rohprodukt (1,87 g) zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel, CHCl_3 :MeOH (98:2), gereinigt, um das Produkt (0,771 g) als einen weißen Schaum zu ergeben; TLC, $R_f = 0,62 \dots 0,69$, CHCl_3 :MeOH (95:5), Kieselgel; HPCL: Zorbax® ODS-Analysensäule, CH_3CN : H_2O (50:50), Durchflußmenge = 2,5 ml/min, $t_R = 6,11$ und 6,21.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: C, 61,41; H, 5,84; N, 7,67
Gefunden: C, 61,53; H, 5,82; N, 7,67

Ausführungsbeispiel 23

3(RS)-[2-(Methoxycarbonyl)ethylcarbonyl]-L-norleucyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. N-[2-(Methoxycarbonyl)ethylcarbonyl]-L-norleucin.

Eine Lösung von 1 N Natriumhydroxid (100 ml, 100 mMol) wurde tropfenweise einer kräftig verrührten Mischung von L-Norleucin (6,55 g, 50 mMol) und Methylchlorid (250 ml) bei 0°C unter Stickstoff zugesetzt. Sodann wurde tropfenweise 3-Carbomethoxypropionylchlorid (7,52 g 50 mMol) zugesetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 15 min lang bei 0°C verrührt. Das Kühlbad wurde entfernt, worauf Wasser (100 ml) zugesetzt wurde. Der pH-Wert wurde mit 3 N wäßriger HCl auf 1 eingestellt. Nunmehr wurde Ethylacetat (200 ml) zugesetzt, und die organische Schicht wurde separiert. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organischen Schichten wurden zusammengefaßt, mit Sole gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wurde gefiltert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um das rohe Produkt (10,73 g) zu ergeben. Eine Portion des Rohprodukts (6,47 g, 26,4 mMol) wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel, CHCl_3 :MeOH, (97:3), gereinigt, um das Produkt (5,31 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,45$, Kieselgel, CHCl_3 :MeOH:AcOH (95:4,75:0,25).

b. 2(RS),3(SR)-[2-(Methoxycarbonyl)ethylcarbonyl]-L-norleucyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

Dicyclohexylcarbodiimid (3,46 g, 16,8 mMol) wurde einer vorgekühlten Lösung eines nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestellten Produktes (5,60 g, 15,3 mMol), dem Produkt von Ausführungsbeispiel 23a (3,75 g, 15,3 mMol) und 1-Hydroxybenzotriazol (4,13 g, 30,6 mMol) in THF (70 ml) zugesetzt. Der resultierenden Lösung wurde Gelegenheit gegeben, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, darüber hinaus wurde sie über Nacht verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, und die resultierende Lösung wurde mit gesättigtem wäßrigem NaHCO_3 sowie Sole gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das hohe Produkt zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf einer Kieselgelsäule bei Eluierung mit einem Gradienten aus Et_2O (100%), Et_2O :EtOAc (90:10), Et_2O :EtOAc (75:25), Et_2O :EtOAc (50:50) gereinigt, um das Produkt (5,6 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,45$, Kieselgel, MeOH: CHCl_3 (1:9).

c. 3(RS)-[2-(Methoxycarbonyl)ethylcarbonyl]-L-norleucyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung von DMSO (27,0 ml, 0,378 Mol) in CH_2Cl_2 (27 ml) wurde langsam einer vorgekühlten (-65°C) Lösung von Oxalylchlorid (16,5 ml, 0,189 Mol) in CH_2Cl_2 (350 ml) zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde 15 min lang verrührt, worauf eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 23b (5,60 g, 0,00943 Mol) in CH_2Cl_2 (250 ml) zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei -65°C verrührt, wobei tropfenweise Diisopropylethylamin (67,0 ml, 0,378 Mol) zugesetzt wurde. Dem Reaktionsgemisch wurde Zeit gelassen, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, worauf es mit 1 N wäßriger HCl und Sole gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und unter Vakuum konzentriert wurde, um das rohe Produkt zu ergeben. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf einer Kieselgelsäule bei Eluierung mit einem stufenweisen Gradienten von Et_2O (100%), Et_2O :EtOAc (50:50, EtOAc (100%)) gereinigt, um ein teilweise gereinigtes Produkt zu ergeben, welches weiterhin mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel bei Eluierung mit einem stufenweisen Gradienten von CHCl_3 (100%), MeOH: CHCl_3 (2,5:97,5) und MeOH: CHCl_3 (5:95) gereinigt wurde, um das Finalprodukt (3,24 g) zu ergeben; HPLC, $t_R = 6,80$ und 12,98, Zorbax® ODS-Analysensäule, H_2O : CH_3CN (65:35), Durchflußmenge = 2 ml/min.

Ausführungsbeispiel 24

3(RS)-[(2-Carboxyethyl)carbonyl]-L-norleucyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

1 N wäßrige NaOH (9,5 ml) wurde einer Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 23c (2,60 g, 4,39 mMol) in MeOH (95 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur verrührt und mit 1 N wäßriger HCl (10,5 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum konzentriert und mit H_2O (35 ml) versetzt. Die Suspension wurde mit EtOAc extrahiert, und die organische Schicht wurde mit Sole gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (2,1 g) zu ergeben. HPLC, $t_R = 12,63$ und 19,05, Zorbax® ODS-Analysensäule, H_2O : CH_3CN (65:35), Durchflußmenge = 0,5 ml/min.

Ausführungsbeispiel 25

3(RS)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-alpha-glutamyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid-phenylmethylester

a. 2(RS),3(SR)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-alpha-glutamyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid-phenylmethylester.

Isobutylchloroforminat (0,53 ml, 4,1 mMol) wurde einer vorgekühlten (-15°C) Lösung von N-Benzylloxycarbonyl-L-glutaminsäure-alpha-benzylester (1,52 g, 4,1 mMol) und N-Methylmorpholin (0,45 ml, 4,1 mMol) in THF (30 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min lang verrührt und dann auf -40°C abgekühlt. Sodann wurde tropfenweise eine Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 3d (1,5 g, 4,1 mMol) in THF (30 ml) zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch über Nacht verrührt wurde und sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, mit 1 N wäßriger HCl und Sole gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und konzentriert, um das rohe Produkt zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf einer Kieselgelsäule bei Eluierung mit einem Gradienten aus CHCl_3 (100%), MeOH: CHCl_3 (2,5:97,5) und MeOH: CHCl_3 (5:95) gereinigt, um das Produkt (2,13 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,43$, Kieselgel, MeOH: CHCl_3 (5:95).

b. 3(RS)-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-alpha-glutamyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid-phenylmethylester.

Eine Lösung von DMSO (8,40 ml, 0,118 Mol) in CH_2Cl_2 (8 ml) wurde vorsichtig einer vorgekühlten (-65°C) Lösung von Oxalylchlorid (5,2 ml, 0,059 Mol) in CH_2Cl_2 (100 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde 15 min lang verrührt und tropfenweise mit einer Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 25a (2,13 g, 2,96 mMol) in CH_2Cl_2 (100 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei -60°C verrührt und dann tropfenweise mit N,N-Diisopropylethylamin (20,9 ml, 0,118 Mol) versetzt. Dem Reaktionsgemisch wurde Gelegenheit gegeben, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, sodann wurde es mit 1 N wäßriger HCl und Sole gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und konzentriert, um das rohe Produkt zu ergeben. Das Produkt wurde teilweise mittels Blitzchromatographie auf einer Kieselgelsäule bei Eluierung mit einem schrittweisen Gradienten aus Et_2O (100%), Et_2O :EtOAc (50:50) und EtOAc (100%) gereinigt. Das Produkt wurde abschließend mittels Blitzchromatographie auf einer Kieselgelsäule bei Eluierung mit einem schrittweisen Gradienten aus CHCl_3 (100%), MeOH: CHCl_3 (1:99), MeOH: CHCl_3 (2:98), MeOH: CHCl_3 (3:97) und MeOH: CHCl_3 (5:95) gereinigt, um das Produkt (1,35 g) zu ergeben; HPLC, $t_R = 7,2$ und 11,5, Zorbax® ODS-Analysensäule, H_2O : CH_3CN (50:50), Durchflußmenge = 2 ml/min.

Ausführungsbeispiel 26

(3(RS)-N²-[2-Methoxycarbonyl]ethylcarbonyl]-N⁶-[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. N²-[2-Methoxycarbonyl]ethylcarbonyl]-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-lysine.

1 N wäßrige NaOH (43 ml) wurde einer vorgekühlten (0°C) Lösung von N-Benzylloxycarbonyl-L-lysine (6,06 g, 0,0216 Mol) in CH_2Cl_2 (160 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde lebhaft verrührt und mit 3-Carbomethoxypropionylchlorid (2,66 ml, 0,0216 Mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min lang lebhaft bei 0°C verrührt. Sodann wurde nacheinander Wasser (100 ml), 1 N wäßrige HCl (25 ml) und EtOAc (500 ml) zugesetzt, worauf die Schichten separiert wurden. Die organische Schicht wurde mit Sole gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und konzentriert, um das Produkt (6,78 g) zu ergeben. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

b. 2(RS),3(SR)-N²-[2-(Methoxycarbonyl)ethylcarbonyl]-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

DCC (2,85 g, 13,9 mMol) wurde einem Gemisch zugesetzt, welches aus einem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestellten Produkt (4,63 g, 12,6 mMol), dem Produkt von Ausführungsbeispiel 26a (5,00 g, 12,6 mMol) und HOBT (3,76 g, 27,8 mMol) in THF (65 ml) bestand und welches auf $\pm 0^{\circ}\text{C}$ vorgekühlt war. Das Gemisch wurde bei 0°C 1 h lang verrührt, auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht verrührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt und nacheinander mit gesättigtem NaHCO_3 und Sole gewaschen. Die organische Phase wurde über festem K_2CO_3 : Na_2SO_4 (10:90) getrocknet und gefiltert, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um das rohe Produkt zu ergeben. Die Reinigung mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel mit einem aus MeOH: CHCl_3 (1:99) bestehenden Eluenten erbrachte das Produkt (6,22 g) in Gestalt eines weißen Schaumes; TLC, $R_f = 0,40$, Kieselgel, MeOH: CHCl_3 (5:95).

c. 3(RS)-N²-[2-(Methoxycarbonyl)ethylcarbonyl]-N⁶-[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung von DMSO (15,9 g, 100 mMol) in trockenem CH_2Cl_2 (50 ml) wurde tropfenweise einer verrührten Lösung von Oxalylchlorid (8,8 ml, 200 mMol) in trockenem CH_2Cl_2 (150 ml), auf -43°C gekühlt, unter Stickstoff zugesetzt. In der gleichen Weise wurde eine Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 26b (6,22 g, 8,37 mMol) in CH_2Cl_2 (60 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei -20°C verrührt, worauf tropfenweise TEA (70 ml, 400 mMol) zugesetzt wurde. Dem Gemisch wurde Zeit gelassen, sich langsam auf Zimmertemperatur zu erwärmen, es wurde eine weitere Stunde lang verrührt und dann mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit 5%igem wäßrigem NaOCl gewaschen, über festem K_2CO_3 : Na_2SO_4 (10:90) getrocknet und gefiltert, worauf das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde, um das Rohprodukt zu ergeben. Die Reinigung mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel mit einem aus MeOH: CHCl_3 (1:99) bestehenden Eluenten ergab das Produkt (4,5 g) in Gestalt eines hellgelben Schaumes; TLC, $R_f = 0,51$, Kieselgel, MeOH: CHCl_3 (1:9); HPLC, $t_R = 6,99$ und 12,01, Durchflußmenge = 1 ml/min, Zorbax® ODS-Analysensäule, H_2O : CH_3CN :TFA (50:50:1).

Ausführungsbeispiel 27

3(RS)-N²-[(2-Carboxyethyl)carbonyl]-N⁶-[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

Eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 26c (2,0 g, 2,7 mMol) in MeOH (60 ml) und 1 N NaOH (5,4 ml, 6,5 mMol) wurde bei Raumtemperatur 12 l lang verrührt und dann mit 1 N wäßriger HCl (6,0 ml, 6,0 mMol) auf pH 7 gebracht. Der MeOH wurde unter Vakuum entfernt; der resultierende Rückstand wurde in EtOAc aufgelöst, mit Sole gewaschen, über MgSO_4

getrocknet und gefiltert, worauf das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde, um das rohe Produkt zu ergeben. Reinigung mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel (pH 5,5 Baker®) mit Chloroform erbrachte das Produkt (1,7 g) in Gestalt eines weißen Schaumes; HPLC, $t_R = 4,06$ und $5,56$, Durchflußmenge = 1 ml/min, Zorbax® ODS-Analysensäule, $H_2O:CH_3CN:TFA (50:50:0,1)$.

Analyse berechnet für:

$C_{34}H_{48}N_5O_9F_3 \cdot 1,75 H_2O$: C, 53,78; H, 6,83; N, 9,22

Gefunden: C, 53,46; H, 6,39; N, 9,03

Ausführungsbeispiel 28

3S(oder R)-N²,N⁶-Di[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

a. 2(RS),3(SR)-N²,N⁶-Di[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentyl)]-L-prolinamid.

DCC (0,93 g, 4,49 mMol) wurde einer verrührten Lösung von N²,N⁶-Benzyloxycarbonyl-L-lysin (1,69 g, 4,08 mMol), einem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3 d hergestelltem Produkt (1,50 g, 4,08 mMol), 1-Hydroxybenzotriazol (1,10 g, 8,16 mMol) und trockenem THF (75 ml) bei 0°C unter Stickstoff zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C 1 h lang verrührt, durfte sich dann auf Raumtemperatur erwärmen und wurde über Nacht verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in $CHCl_3$ aufgelöst, und die Lösung wurde mit 1 N wäßriger HCl sowie Sole gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abgefiltert, und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert, um das Rohprodukt zu ergeben (3,94 g), welches mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel, $CHCl_3:MeOH (95:5)$, gereinigt wurde, um 2,48 g Produkt zu ergeben: TLC, $R_f = 0,36 \dots 0,56$, $CHCl_3:MeOH (95:5)$, Kieselgel; HPLC, Zorbax® ODS-Analysensäule, Durchflußmenge = 1,5 ml/min, $CH_3CN:H_2O (50:50)$; $t_R = 18,33, 14,99$.

Analyse berechnet für:

$C_{33}H_{41}F_3N_4O_7$: C, 59,01; H, 6,24; N, 8,45

Gefunden: C, 58,89; H, 6,33; N, 7,89

b. 3S(oder R)-N²,N⁶-Di[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(4-methyl-1,1,1-trifluoro-2-oxopentyl)]-L-prolinamid.

Eine Lösung aus DMSO (2,8 g, 36,13 mMol) und trockenem CH_2Cl_2 (40 ml) wurde einer verrührten Lösung von Oxalylchlorid und trockenem CH_2Cl_2 (40 ml) bei -60°C unter Stickstoff zugesetzt. Sodann wurde dem Reaktionsgemisch bei -50°C eine Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 28 a, (2,30 g, 3,01 mMol) und trockenem CH_2Cl_2 (40 ml) zugesetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei -60°C 1 h lang verrührt. Nunmehr wurde Triethylamin (7,290 g, 72,26 mMol) zugesetzt, worauf dem Reaktionsgemisch Gelegenheit gegeben wurde, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Gemisch wurde zweimal mit 1 N wäßriger HCl und dann mit Sole gewaschen sowie über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abgefiltert, und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert, um das rohe Produkt (2,67 g) zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf Kieselgel mit einem Eluenten aus $CHCl_3:MeOH (97:3)$ gereinigt, um 64 mg Produkt zu erbringen; TLC, $R_f = 0,6$, $CHCl_3:MeOH (95:5)$; HPLC, Zorbax® ODS-Analysensäule, $CH_3CN:H_2O (60:40)$, Durchflußmenge = 1,5 ml/min, $t_R = 5,29$.

Analyse berechnet für:

$C_{38}H_{50}F_3N_5O_8 \cdot H_2O$: C, 58,53; H, 6,72; N, 8,98

Gefunden: C, 58,95; H, 6,59; N, 8,74

Ausführungsbeispiel 29

3(RS)-1-(12-Methoxy-12-oxododecyloxy)carbonyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

(Formel Ia, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = CH_3OCO(CH_2)_{11}$, $A = OCO$, $n = 1$)

a. Methyl-12-hydroxydodecanoat.

Ein Gemisch aus 1-Hydroxydodecansäure (4,0 g, 18,5 mMol), MeOH (450 ml), konzentriertem H_2SO_4 (2,5 ml) und 3 A Molekülsieben (3 ml) wurde unter Rückflußbedingungen 16 h lang verrührt. Das Gemisch wurde mit konzentriertem wäßrigem $NaHCO_3$ neutralisiert, unter Vakuum konzentriert und zwischen Et_2O und Wasser aufgeteilt.

Die etherische Lösung wurde gewaschen (Wasser, gesättigtes wäßriges $NaHCO_3$, Sole), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (3,94 g) in Gestalt eines weißen Farbstoffes zu ergeben: NMR ($DMSO-d_6$) δ 83,65 (3H, s); 1,7...1,0 (22H, m).

b. 11-Methoxycarbonylundecyl 4-nitrophenylcarbonat.

Nach der Verfahrensweise von Ausführungsbeispiel 7 a wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 29 a in die Titelverbindung umgewandelt und mittels Blitzchromatographie ($EtOAc:Hexan [1:9]$) gereinigt, um die Titelverbindung in 59%iger Ausbeute zu gewinnen; TLC, $R_f = 0,20$, $EtOAc:Hexan (1:9)$.

c. 2(RS),3(SR)-1-(12-Methoxy-12-oxododecyloxy)carbonyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid

(Formel VII a, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = CH_3OCO(CH_2)_{11}$, $A = OCO$, $n = 1$).

Nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 7 b wurde dem Produkt von Ausführungsbeispiel 29 b Gelegenheit gegeben, mit zuvor nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestelltem Material zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($Aceton:Hexan [3:7]$) das Titelprodukt (45%) zu erlangen; HPLC, $t_R = 4,43$, Säule A, $CH_3CN:H_2O (35:65)$, Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

d. 3(RS)-1-(12-Methoxy-12-oxododecyloxy)carbonyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

(Formel Ia, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = CH_3OCO(CH_2)_{11}$, $A = OCO$, $n = 1$).

Dem Produkt von Ausführungsbeispiel 29 c (1,1 mMol) wurde DMSO (5 ml) und Ac_2O (50 mMol) zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde 18 h lang bei Raumtemperatur verrührt und mit Et_2O verdünnt. Die organische Lösung wurde gewaschen (gesättigtes wäßriges $NaHCO_3 [3 \times]$, Wasser und Sole), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert, unter Vakuum konzentriert und mittels Blitzchromatographie ($Et_2O:Hexan [1:1]$) gereinigt, um das Titelprodukt (100%) zu erbringen: HPLC, $t_R = 12,73$, Säule A, $CH_3CN:H_2O (60:40)$, Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$C_{22}H_{28}F_3N_3O_5 \cdot 0,4 H_2O$: C, 55,91; H, 8,00; N, 5,21

Gefunden: C, 56,05; H, 8,00; N, 5,19

Ausführungsbeispiel 30

3(RS)-1-(12-Hydroxy-12-oxododecyloxy)carbonyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{HOCO}(\text{CH}_2)_{11}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)

Nach der Verfahrensweise von Ausführungsbeispiel 14 wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 29 d in die Titelverbindung umgewandelt, mittels Blitzchromatographie (EtOAc/Hexan [1:1]) gereinigt und in 10%iger Ausbeute gewonnen; HPLC, $t_R = 4,55$, Säule A, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (60:40), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$:	C, 56,48; H, 7,74; N, 5,49
Gefunden	C, 56,48; H, 7,96; N, 5,23

Ausführungsbeispiel 31

3(RS)-1-[1-Oxo-5-(phenylmethoxycarbonylamino)pentyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{OCH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_4$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 5-(Phenylmethoxycarbonylamino)valeriansäure.

Einer verrührten gekühlten (0°C) Lösung von 5-Aminovaleriansäure (5,00 g, 42,68 mmol) und 2 N NaOH (32,0 ml, 32,0 mmol) wurde gleichzeitig Benzylchloroformiat (7,65 g, 6,40 ml, 44,81 mmol) und 2 N NaOH (32,0 ml, 32,0 mmol) zugesetzt. Nach halbstündigem Verrühren bei 0°C wurde die Lösung mit Et_2O gewaschen. Die Et_2O -Schicht wurde mit 6 N HCl auf pH 2,0 gesäuert, was die Fällung des Produktes aus der Lösung zur Folge hatte. Die Titelverbindung wurde gefiltert, gewaschen (H_2O) und getrocknet (Vakuumtrockenschrank), um das reine Produkt in Gestalt eines weißen Feststoffes (8,55 g, 80,0%) zu ergeben, Schmelzpunkt 104...105°C; TLC, $R_f = 0,48$, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3:\text{AcOH}$ (3:97:0,1).

b. 2(RS),3(SR)-1-[1-Oxo-5-(phenylmethoxycarbonylamino)pentyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIa, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{OCH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_4$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Einer verrührten, gekühlten (0°C) Lösung aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 31 a (0,47 g, 1,86 mmol), HOBT (0,50 g, 3,72 mmol) und DCC (0,40 g, 1,95 mmol) in CHCl_3 (50 ml) wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestelltes Produkt (0,50 g, 1,86 mmol) zugesetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur verrührt worden war, wurde es gefiltert und konzentriert, um einen Sirup zu erbringen, welcher teilweise in EtOAc aufgelöst wurde. Das unlösliche Material wurde von der EtOAc-Lösung abgefiltert, bevor es gewaschen (gesättigtes wäßriges NaHCO_3 , 5%ige wäßrige Zitronensäure und Sole), getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem Gemisch konzentriert wurde, welches mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [4:96]) gereinigt wurde, um das Titelprodukt als einen weißen Schaum (0,78 g, 84%) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,4$, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (4:94).

c. 3(RS)-1-[1-Oxo-5-(phenylmethoxycarbonylamino)pentyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{OCH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_4$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Dem Produkt von Ausführungsbeispiel 31 b (1 mmol) wurde DMSO (85 mmol) und Ac_2O (64 mmol) zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde 18 h lang bei Raumtemperatur verrührt, in Eiswasser (50 ml) geschüttet und weitere 1 bis 4 h lang verrührt. Das Rohprodukt wurde in EtOAc extrahiert, und die EtOAc-Lösung wurde gewaschen (gesättigtes wäßriges NaHCO_3 , Sole), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und unter Vakuum konzentriert, bevor das Produkt mittels Blitzchromatographie ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ [97:3]) gereinigt wurde, um das Produkt (58%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 6,56$ und 7,79, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (60:40), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$:	C, 54,74; H, 6,69; N, 7,98
Gefunden:	C, 54,87; H, 6,20; N, 8,02

Ausführungsbeispiel 32

3(RS)-1-(1-Oxo-4-phenoxybutyl)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{O}(\text{CH}_2)_3$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

a. 2(RS),3(SR)-1-(1-Oxo-4-phenoxybutyl)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid

(Formel VIIa, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{O}(\text{CH}_2)_3$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Einer 0,25 M Lösung von 4-Phenoxybutansäure in THF wurde eine molaräquivalente Menge CDI in einer Portion zugesetzt. Nach einstündigem Verrühren des Reaktionsgemisches bei Raumtemperatur wurde eine molaräquivalente Menge von gemäß Ausführungsbeispiel 2 b hergestelltem Produkt in einer Position zugesetzt. Nach Verrühren des Reaktionsgemisches über Nacht wurde überschüssiges gesättigtes wäßriges NaHCO_3 zugesetzt, worauf das Gemisch mit EtOAc extrahiert wurde. Die EtOAc-Extrakte wurden gewaschen (in HCl, Sole), getrocknet (MgSO_4), gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Titelprodukt (88%) zu erbringen; TLC, $R_f = 0,53$ und 0,61, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:9).

b. 3(RS)-1-(1-Oxo-4-phenoxybutyl)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

(Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{O}(\text{CH}_2)_3$, $A = \text{CO}$, $N = 1$).

Nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 31 c wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 32 a nach Kristallisation aus Wasser in 39%iger Ausbeute in die Titelverbindung umgewandelt; TLC; $R_f = 0,68$ und 0,64, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (9:1).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$:	C, 55,93; H, 6,59; N, 6,21
Gefunden:	C, 55,88; H, 6,67; N, 6,15

Ausführungsbeispiel 33

3(RS)-1-[2-(4-Morpholinyl)ethoxycarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = 4\text{-Morpholinyl}-(\text{CH}_2)_2$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)

a. 2-(4-Morpholinyl)ethyl-4-nitrophenylcarbonhydrochlorid.

Unter Anwendung des Verfahrens von Ausführungsbeispiel 7a, jedoch unter Weglassung des Pyridins (und der Säurewäsche) wurde 2-(4-Morpholinyl)ethanol mit 4-Nitrophenylchloroformiat behandelt. Das Rohprodukt wurde gefiltert, mit Et₂O gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Das gewonnene Produkt (91%) wurde ohne weitere Kennzeichnung für die folgende Reaktion weiterverwendet.

- b. 2(RS),3(SR)-1-[2-(4-Morpholinyl)ethoxycarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid
(Formel VIIa, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = 4-Morpholinyl-(CH₂)₂, A = OCO, n = 1).

Nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 7b wurde dem Produkt von Ausführungsbeispiel 33a Gelegenheit gegeben, mit dem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2b hergestellten Produkt zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (MeOH:CHCl₃ [1:99]) das Titelprodukt (68%) zu erlangen; TLC, R_f = 0,34, MeOH:CHCl₃ (5:95), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

- c. 3(RS)-1-[2-(4-Morpholinyl)ethoxycarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia),
R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = 4-Morpholinyl-(CH₂)₂, A = OCO, n = 1).

Dem Produkt (1,1 mMol) von Ausführungsbeispiel 33b wurde DMSO (65 mMol) und Ac₂O (50 mMol) zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde 18h lang bei Raumtemperatur verrührt und mit CH₂Cl₂ verdünnt. Die organische Lösung wurde gewaschen (gesättigtes wäßriges NaHCO₃ (3×), Wasser und Sole), getrocknet (Na₂SO₄), gefiltert und vor der Reinigung mittels Blitzchromatographie (MeOH:CHCl₃ [2:98]) unter Vakuum konzentriert, um das Titelprodukt (37%) zu liefern; HPLC, t_R = 8,44 und 9,88, Säule A, CH₃CN:H₂O (60:40), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₁₈H₂₈F₃N₃O₅ · 1,0 H₂O: C, 48,97; H, 6,85; N, 9,51

Gefunden: C, 48,97; H, 6,61; N, 9,73

Ausführungsbeispiel 34

- 3(RS)-1-[1-Oxo-6-[2-(2-pyridyl)ethoxy]carbonylaminoethyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = (2-Pyridyl)-(CH₂)₂OCONH(CH₂)₅, A = CO, n = 1)

- a. 4-Nitrophenyl 2-(2-pyridyl)ethylcarbonat.

Eine Lösung von 2-Pyridinethanol (1,38g, 11 mMol) in Et₂O (20 Mol) wurde über eine Stunde hinweg bei 0°C unter Stickstoff einer verrührten Lösung von p-Nitrophenylchloroformiat (2,26g, 11 mMol) zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde 1h lang bei 0°C verrührt, bevor das entstandene Präzipitat unter einer Stickstoffdecke gesammelt und aus absolutem EtOH rekristallisiert wurde, um 1,53g (58%) der Titelverbindung in Gestalt weißlicher Kristalle, Schmelzpunkt 125...127°C zu ergeben.

- b. 2(RS), 3(SR)-1-[1-Oxo-6-[2-(2-pyridyl)ethoxy]carbonylaminoethyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIa, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = (2-Pyridyl)-(CH₂)₂OCONH(CH₂)₅, A = CO, n = 1).

Eine Lösung aus dem Amin-Produkt von Ausführungsbeispiel 50b (0,75g, 1,8 mMol), dem Produkt von Ausführungsbeispiel 34a (0,675g, 1,8 mMol), TEA (0,52 ml, 3,6 mMol, CH₃CN (25 ml) und Wasser (25 ml) wurde bei Raumtemperatur 2 Tage lang verrührt, bevor das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde, um das Rohprodukt zu erbringen, welches mittels Blitzchromatographie (CH₃OH:CHCl₃ [2,5:97,5]) gereinigt wurde, um das Produkt (1,13 mMol, 60%) als einen blaßgelben Feststoff zu liefern; TLC; R_f = 0,5, CH₃OH:CHCl₃ (5:95).

- c. 3(RS)-1-[1-Oxo-6-[2-(2-pyridyl)ethoxy]carbonylaminoethyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = (2-Pyridyl)-(CH₂)₂OCONH(CH₂)₅, A = CO, n = 1).

Nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 31c wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 34c in der Titelverbindung umgewandelt, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (MeOH:CH₂Cl₂ [3:97]) das Titelprodukt in 10%iger Ausbeute zu erbringen; HPLC, t_R = 1,84, Säule A, H₂O:CH₃CN (60:40), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₅H₃₅F₃N₄O₅ · 0,5 H₂O: C, 55,85; H, 6,75; N, 10,40

Gefunden: C, 56,08; H, 6,82; N, 10,43

Ausführungsbeispiel 35

- 3(RS)-1-[2-Phenylmethoxy-1-(phenylmethoxymethyl)ethoxycarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

(Formel Ia, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = (ØCH₂OCH₂)₂CH, A = OCO, n = 1)

- a. 4-Nitrophenyl 2-phenylmethoxy-1-(phenylmethoxymethyl)ethylcarbonat.

TEA (0,74g, 7,34 mMol) wurde tropfenweise einer verrührten Lösung von p-Nitrophenylchloroformiat (1,48g, 7,34 mMol) und Et₂O (30 ml) zwischen 0°C und 5°C zugesetzt. Dem obigen Reaktionsgemisch wurde zwischen 0°C und 5°C eine Lösung von 1,3-Dibenzylglycerol (2,0g, 7,34 mMol) und Et₂O (20 ml) zugesetzt, worauf das resultierende Gemisch 2h lang zwischen 0°C und 5°C verrührt wurde, bevor es sich auf Raumtemperatur erwärmen konnte und über Nacht verrührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um 3,6g gelbes Öl zu hinterlassen, welches mittels Blitzchromatographie (Hexan: Et₂O [8:2]) gereinigt wurde, um 2,19g (68%) der Titelverbindung als ein klares Öl zu ergeben; TLC, R_f = 0,33, Hexan:Ether (7:3).

- b. 2(RS),3(SR)-1-[2-Phenylmethoxy-1-(phenylmethoxymethyl)-ethoxycarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIa, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = (ØCH₂OCH₂)₂CH, A = OCO, n = 1).

Nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 7b wurde dem Produkt von Ausführungsbeispiel 35a Gelegenheit gegeben, mit dem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2b hergestelltem Produkt zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (CHCl₃:EtOAc [95:5]) das Titelprodukt (62%) zu erbringen; HPLC, t_R = 5,81 und 6,29, Säule A, H₂O:CH₃CN (40:60), Durchflußmenge 2,0 ml/min.

- c. 3(RS)-1-[2-Phenylmethoxy-1-(phenylmethoxymethyl)ethoxycarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = (ØCH₂OCH₂)₂CH, A = OCO, n = 1).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 35 b wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 31 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ [98:2]) das Titelprodukt (13%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 5,62$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (40:60), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 61,20; H, 6,28; N, 4,92

Gefunden: C, 61,28; H, 6,34; N, 5,15

Ausführungsbeispiel 36

3(RS)-1-[1-Oxo-4-(1-oxo-2-phenoxyethylamino)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{OCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_3$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)

a. Ethyl 4-(1-oxo-2-phenoxyethylamino)butanoat.

Einem verrührten Gemisch aus Ethyl 4-aminobutanoathydrochlorid (3,4 g) und Phenoxyacetylchlorid (2,76 ml) in 50 ml Et_2O und 50 ml Wasser wurde eine Portion NaHCO_3 (4,2 g) zugesetzt. Nach 2 h wurden die Schichten getrennt, und die organische Phase wurde gewaschen (1 N HCl, Sole), getrocknet (MgSO_4) und gefiltert. Die Eindampfung des Lösungsmittels unter Vakuum ergab 3,1 g (53%) der Titelverbindung in Gestalt eines Öls.

b. 4-(1-Oxo-2-phenoxyethylamino)butansäure.

Ein Gemisch des Produktes von Ausführungsbeispiel 36 a (3,1 g) in 1 N NaOH (15 ml) wurde 6 h lang bei Raumtemperatur verrührt. Die resultierende Lösung wurde mit 2 N HCl gesäuert. Der ausfallende Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet. Es wurden 2,5 g (95%) der Titelverbindung in Gestalt eines weißen Feststoffes gewonnen, Schmelzpunkt 91...94 °C.

c. 2(RS),3(SR)-1-[1-Oxo-4-(1-oxo-2-phenoxyethylamino)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIa, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{OCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_3$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

Gemäß der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 32 a wurde dem Produkt von Ausführungsbeispiel 36 b Gelegenheit gegeben, mit dem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestellten Produkt zu reagieren, um nach Reinigung durch eine Säure sowie durch aufarbeitende Wäsche mit einer Base das Titelprodukt (92%) zu erbringen; TLC, $R_f = 0,43$ und $0,48$, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:9).

d. 3(RS)-1-[1-Oxo-4-(1-oxo-2-phenoxyethylamino)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{OCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_3$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

Entsprechend der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 36 d oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [3:97]) das Titelprodukt (75%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 4,62$ und $6,02$, Säule A, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (65:35), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: C, 56,26; H, 6,28; N, 8,56

Gefunden: C, 56,28; H, 6,40; N, 8,30

Ausführungsbeispiel 37

3(RS)-1-(4-Methoxy-1,4-dioxobutyl)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{OCO}(\text{CH}_2)_2$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-1-(4-Methoxy-1,4-dioxobutyl)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIa, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{OCO}(\text{CH}_2)_2$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

Einem verrührten Gemisch von nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestelltem Produkt (1,34 g) in CH_2Cl_2 (50 ml) und 1 N NaOH (6 ml), in einem Eiswasserbad gekühlt, wurde tropfenweise 3-Carbomethoxypropionylchlorid (0,75 g) zugesetzt. Nach einer Stunde wurden die Schichten separiert, und die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und eingedampft, um 1,1 g (58%) der Titelverbindung als weißes Pulver zu erbringen; TLC, $R_f = 0,57$, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:9).

b. 3(RS)-1-(4-Methoxy-1,4-dioxobutyl)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{OCO}(\text{CH}_2)_2$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 37 a wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 61 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [2:98]) das Titelprodukt (71%) zu erbringen; TLC, $R_f = 0,58$, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:9).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$: C, 48,79; H, 6,27; N, 7,11

Gefunden: C, 49,04; H, 6,12; N, 6,83

Ausführungsbeispiel 38

3(RS)-1-[3-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)amino-1-oxopropyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = (\text{CH}_3)_3\text{COCONH}(\text{CH}_2)_2$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-1-[3-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)amino-1-oxo-propyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIa, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = (\text{CH}_3)_3\text{COCONH}(\text{CH}_2)_2$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

Entsprechend der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 32 a wurde 3-(BOC-Amino)propansäure Gelegenheit gegeben, mit einem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestellten Produkt zu reagieren, um das Titelprodukt (80%) zu liefern; TLC, $R_f = 0,35$, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:9).

b. 3(RS)-1-[3-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)amino-1-oxopropyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = (\text{CH}_3)_3\text{COCONH}(\text{CH}_2)_2$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 38 a oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (MeOH:CH₂Cl₂ [2:98]) das genannte Produkt (61 %) zu erbringen; TLC, R_f = 0,46, MeOH:CH₂Cl₂ (1:9).

Analyse berechnet für:

C₁₉H₃₀F₃N₃O₅ · 0,75 H₂O: C, 50,83; H, 6,62; N, 9,39

Gefunden: C, 51,18; H, 7,00; N, 9,28

Ausführungsbeispiel 39

3(RS)-1-[3-Benzoylamino-1-oxopropyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = ØCONH(CH₂)₂, A = CO, n = 1)

a. 2(RS),3(SR)-1-[3-Benzoylamino-1-oxopropyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII a, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = ØCONH(CH₂)₂, A = CO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 32 a wurde 3-(Benzoylamino)propansäure Gelegenheit gegeben, mit einem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestellten Produkt zu reagieren, um das Titelprodukt (83 %) zu erbringen; TLC, R_f = 0,39 und 0,42, MeOH:CH₂Cl₂ (1:9).

b. 3(RS)-1-[3-Benzoylamino-1-oxopropyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = ØCONH(CH₂)₂, A = CO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 39 a oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie [MeOH:CH₂Cl₂ (2:9)] das Titelprodukt (48 %) zu erbringen; TLC, R_f = 0,54, MeOH:CH₂Cl₂ (1:9).

Analyse berechnet für:

C₂₁H₂₆F₃N₃O₄: C, 57,14; H, 5,94; N, 9,52

Gefunden: C, 57,12; H, 6,59; N, 9,45

Ausführungsbeispiel 40

3(RS)-1-[3-(1-Oxo-2,2-diphenylethyl)amino]-1-oxobutyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = Ø₂CHCONH(CH₂)₃, A = CO, n = 1)

a. Ethyl 3-(1-oxo-2,2-diphenylethyl)aminobutanoat.

Einer verrührten Lösung von Ethyl 4-aminobutyrylhydrochlorid (2,51 g) und Diphenylacetylchlorid (3,46 g) in 50 ml CH₂Cl₂ wurden 50 ml Wasser und anschließend in einer Portion NaHCO₃ (3,4 g) zugesetzt. Nach zwei Stunden wurden die Schichten getrennt, und die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), gefiltert und eingedampft. Es wurden 3,5 g (72 %) der Titelverbindung als weißer Feststoff gewonnen; TLC, R_f = 0,71, MeOH:CH₂Cl₂ (5:95).

b. 3-(1-Oxo-2,2-diphenylethyl)aminobutansäure.

Ein Gemisch des Produktes von Ausführungsbeispiel 40 a (3,5 g) in 1 N NaOH (30 ml) und EtOH (10 ml) wurde 10 h lang verrührt. Die Lösung wurde sodann mit Et₂O extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 2 N HCl gesäuert, worauf der ausgefällte Feststoff gesammelt, mit Wasser gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet wurde. Es wurden 2,9 g (93 %) der Titelverbindung als ein weißes Pulver gewonnen.

c. 2(RS),3(SR)-1-[3-(1-Oxo-2,2-diphenylethyl)amino]-1-oxobutyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII a, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = Ø₂CHCONH(CH₂)₃, A = CO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 32 a wurde dem Produkt von Ausführungsbeispiel 40 b Gelegenheit gegeben, mit einem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestellten Produkt zu reagieren, um das Titelprodukt (81 %) zu erbringen; TLC, R_f = 0,13, MeOH:CH₂Cl₂ (5:95).

d. 3(RS)-1-[3-(1-Oxo-2,2-diphenylethyl)amino]-1-oxobutyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = Ø₂CHCONH(CH₂)₃, A = CO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 40 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie [MeOH:CH₂Cl₂ (2:98)] das Titelprodukt (27 %) zu ergeben; TLC, R_f = 0,24, MeOH:CH₂Cl₂ (5:95).

Analyse berechnet für:

C₂₉H₃₄F₃N₃O₄ · 1,0 H₂O: C, 61,31; H, 6,48; N, 7,39

Gefunden: C, 61,58; H, 6,77; N, 7,43

Ausführungsbeispiel 41

3(RS)-1-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxycarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = CH₃O(CH₂)₂O(CH₂)₂, A = OCO, n = 1)

a. 2(RS),3(SR)-1-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxycarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylphenyl)]-L-prolinamid (Formel VII a, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = CH₃O(CH₂)₂O(CH₂)₂, A = OCO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 7 b wurde dem Produkt von Ausführungsbeispiel 19 a Gelegenheit gegeben, mit einem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestellten Produkt zu reagieren, um nach Reinigung mittels Trockensäulen-Blitzchromatographie über Kieselgel bei Gradientenelution mit Aceton: Hexan von (10:90) bis (50:50) das Titelprodukt (75 %) zu ergeben; TLC, R_f = 0,30 und 0,35, Aceton: Hexan (40:60).

b. 3(RS)-1-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxycarbonyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R³ = CH₃O(CH₂)₂O(CH₂)₂, A = OCO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 41 a oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie [Aceton: CHCl₃ (1:3)] die Titelverbindung (42 %) zu erbringen; HPLC, t_R = 5,69, Säule A, H₂O:CH₃CN (75:75), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₁₇H₂₇F₃N₃O₆: C, 49,39; H, 6,83; N, 6,78

Gefunden: C, 49,27; H, 6,80; N, 6,48

Ausführungsbeispiel 42

3(RS)-1-[1,4-Dioxo-4-(phenylmethylamino)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 4-Oxo-4-(phenylmethylamino)butansäure.

Ein Gemisch aus Benzylamin (10,7 g) und Sukzinsäureanhydrid (10 g) wurde in THF (1 Liter) 2 Tage lang verrührt. Der Feststoff wurde gefiltert und in 1 N NaOH (110 ml) aufgelöst. Die wäßrige Phase wurde mit Et₂O gewaschen und dann während des Kühlens in einem Eiswasserbad mit konzentrierter HCl gesäuert. Der Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet. Es wurden 10,9 g (53%) der Titelverbindung als weißes Pulver gewonnen, Schmelzpunkt 137,4...138°C.

b. **2(RS),3(SR)-1-[1,4-Dioxo-4-(phenylmethylamino)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid**
(Formel VIIa, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)$, $R^3 = \text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 32 a wurde dem Produkt von Ausführungsbeispiel 42 a Gelegenheit gegeben, mit einem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestellten Produkt zu reagieren, um die Titelverbindung (74%) zu erbringen; TLC, $R_f = 0,48$, MeOH:CH₂Cl₂ (1:9).

c. **3(RS)-1-[1,4-Dioxo-4-(phenylmethylamino)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid** (Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 42 b oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie [MeOH:CH₂Cl₂ (2:98)] das Titelprodukt (40%) zu erbringen; TLC, $R_f = 0,56$, MeOH:CH₂Cl₂ (1:9).

Analyse berechnet für:

C ₂₂ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₄ :	C, 58,10; H, 6,20; N, 9,23
Gefunden:	C, 57,90; H, 6,36; N, 9,27

Ausführungsbeispiel 43

3(RS)-1-[1-Oxo-3-(phenylmethoxycarbonylamino)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_2$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. **2(RS),3(SR)-1-[1-Oxo-3-(phenylmethoxycarbonylamino)propyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid**

(Formel VIIa, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_2$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 32 a wurde CBZ-β-Alanin Gelegenheit gegeben, mit Produkt zu reagieren, welches nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestellt wurde, um das Titelprodukt (82%) zu liefern; TLC, $R_f = 0,59$, MeOH:CH₂Cl₂ (1:9).

b. **3(RS)-1-[1-Oxo-3-(phenylmethoxycarbonylamino)-propyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid**
(Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_2$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 43 a wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 61 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie [MeOH:CH₂Cl₂ (2:98)] das Titelprodukt (35%) zu erbringen; TLC, $R_f = 0,23$, MeOH:CH₂Cl₂ (5:95).

Analyse berechnet für:

C ₂₂ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₅ ·0,4H ₂ O:	C, 55,20; H, 6,06; N, 8,77
Gefunden:	C, 55,28; H, 6,25; N, 8,55

Ausführungsbeispiel 44

3(RS)-1-[1-Oxo-4-(phenylmethoxycarbonylamino)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_3$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. **2(RS),2(SR)-1-[1-Oxo-4-(phenylmethoxycarbonylamino)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid**
(Formel VIIa, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_3$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 32 a wurde CBZ-4-Aminobutansäure Gelegenheit gegeben, mit einem nach Ausführungsbeispiel 2 b hergestelltem Produkt zu reagieren, um das Titelprodukt (72%) zu erbringen; TLC, $R_f = 0,47$, Et₂O:EtOAc (1:1).

b. **3(RS)-1-[1-Oxo-4-(phenylmethoxycarbonylamino)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid**
(Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_3$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 44 a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c oxidiert, um nach Reinigung mittels präparativer TLC [MeOH:CHCl₃ (2,5:97,5)] das Titelprodukt zu erbringen (32%); TLC, $R_f = 0,65$ und $0,68$, MeOH:CHCl₃ (1:9).

Ausführungsbeispiel 45

3R(oder S)-1-[1-Oxo-4-phenoxy-2-(2-phenoxyethyl)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxophenyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = [\text{O}(\text{CH}_2)_2]_2\text{CH}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. Diethyl 2,2-di(2-phenoxyethyl)malonat.

Einer verrührten Lösung von Natrium (2,3 g) in absolutem EtOH (50 ml) wurde Diethylmalonat (15,2 ml) und anschließend 2-Phenoxyethylchlorid (15,7 g) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann 12 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Der EtOH wurde unter Vakuum abgedampft, und das Gemisch wurde mit Wasser (40 ml) verdünnt. Die wäßrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert. Die zusammengefaßten Et₂O-Extrakte wurden gewaschen (Sole), getrocknet (MgSO₄), gefiltert und eingedampft. Kolben-zu-Kolben-Destillation erbrachte 12,2 g (27%) des Titel-Diesters in Gehalt einer klaren Flüssigkeit, Siedepunkt 155...175°C (106 Pascal, 0,8 Torr); TLC, $R_f = 0,34$, CH₂Cl₂.

b. 4-Phenoxy-2-(2-phenoxyethyl)butansäure.

Ein Gemisch aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 45a (10,0g) und Kaliumhydroxid (17,7g) in Wasser (22 ml) wurde 4h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und mit konzentrierter HCl gesäuert. Der ausgefällte Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet. Der gewonnene Feststoff (8,44g) wurde 2h lang auf 170°C erhitzt und dann abgekühlt. Die Rekristallisation des Feststoffes aus Cyclohexan ergab 4,1g (93%) der Titelverbindung in Gestalt feiner weißer Nadeln; Schmelzpunkt 85...86°C.

Analyse berechnet für:

$C_{18}H_{20}O_4$: C, 71,98; H, 6,71

Gefunden: C, 71,92; H, 6,71

c. 4-Phenoxy-2-(2-phenoxyethyl)butanoylchlorid.

Ein Gemisch aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 45b (1,5g) und Thionylchlorid (0,73ml) wurde auf einem Dampfbad 1h lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann abgestreift. Das saure Chlorid-Titelprodukt wurde als ein klares Öl in quantitativer Ausbeute gewonnen und direkt weiterverwendet.

d. 2(RS), 3(SR)-1-[1-Oxo-4-phenoxy-2-(2-phenoxyethyl)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid
(Formel VIa, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = [O(CH_2)_2]_2CH$, $A = CO$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 37a wurde dem Produkt von Ausführungsbeispiel 45c Gelegenheit gegeben, mit einem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2b hergestelltem Produkt zu reagieren, um das Titelprodukt (95%) zu erbringen; TLC, $R_f = 0,47$ und $0,54$, Et_2O .

e. 3(R oder S)-[1-Oxo-4-phenoxy-2-(2-phenoxyethyl)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = [O(CH_2)_2]_2CH$, $A = CO$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 45d wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61c oxidiert, um das Rohprodukt als ein Diastereomeren-Gemisch zu erhalten, welches vermittels Blitzchromatographie (Et_2O :Hexan (Gradientenelution, 60:40 bis 75:25) separiert wurde. Das schneller eluierende Diastereomer war die Titelverbindung, gewonnen in 27,7%iger Ausbeute; HPLC, $t_R = 6,94$, Säule A, $CH_3CN:H_2O$ (65:35), Durchflußmenge = 2,0ml/min.

Analyse berechnet für:

$C_{29}H_{35}F_3N_2O_5$: C, 63,49; H, 6,43; N, 5,11

Gefunden: C, 63,39; H, 6,47; N, 5,07

Ausführungsbeispiel 46

3 S(oder R)-[1-Oxo-4-phenoxy-2-(2-phenoxyethyl)butyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
(Formel Ia, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = [O(CH_2)_2]_2CH$, $A = CO$, $n = 1$)

Das in einer Ausbeute von 28,3% gewonnene langsamer eluierende Diastereomer aus der Diastereomer-Trennung des Rohproduktes von Ausführungsbeispiel 45e war in diesem Falle die Titelverbindung; HPCL, $t_R = 5,04$, Säule A, $CH_3CH:H_2O$ (65:35), Durchflußmenge = 2,0ml/min.

Analyse berechnet für:

$C_{29}H_{35}F_3N_2O_5$: C, 63,49; H, 6,43; N, 5,11

Gefunden: C, 63,50; H, 6,45; N, 5,26

Ausführungsbeispiel 47

3(RS)-1-[6-[(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonylamino]-1-oxo]-hexyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

(Formel Ia, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = 4-(CH_3CH_2OCO)-NHCONH(CH_2)_5$, $A = CO$, $n = 1$)

a. 2(RS), 3(SR)-1-[b-[(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonylamino]-1-oxo]hexyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIa, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = 4-(CH_3CH_2OCO)-NHCONH(CH_2)_5$, $A = CO$, $n = 1$).
Ethyl p-isocyanatobenzoat (0,288g, 1,5mMol) wurde einer verrührten Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 50b (0,6g, 1,5mMol), TEA (0,15g, 1,5mMol) und DMF (20ml) unter Stickstoff bei Raumtemperatur zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur verrührt, bevor es unter Vakuum konzentriert wurde, um einen bernsteinfarbenen Rückstand zu ergeben, welcher in EtOAc aufgelöst wurde. Die EtOAc-Lösung wurde gewaschen (1N HCl), getrocknet ($MgSO_4$), gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um 1,15g eines öligen Rückstandes zu ergeben. Dieser Rückstand wurde vermittels Blitzchromatographie ($CHCl_3:CH_3OH$ [97:3]) gereinigt, um 0,62g (70%) der Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben; TLC, $R_f = 0,28$ und $0,35$, $CHCl_3:CH_3OH$ (95:5).

b. 3(RS)-1-[6-[(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonylamino]-1-oxo]-hexyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = 4-(CH_3CH_2OCO)-NHCONH(CH_2)_5$, $A = CO$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 47a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($CHCl_3:MeOH$ [97:3]) die Titelverbindung (43%) zu ergeben; HPLC, $t_R = 12,39$ und $15,79$, Säule A, $H_2O:CH_3CN$ (65:35), Durchflußmenge = 2,0ml/min.

Analyse berechnet für:

$C_{27}H_{37}F_3N_4O_6 \cdot 1,OH_2$: C, 55,09; H, 6,68; N, 9,51

Gefunden: C, 54,75; H, 6,63; N, 9,29

Ausführungsbeispiel 48

3(RS)-1-[6-(Phenylmethoxycarbonylamino)-1-oxohexyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid
Formel Ia, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = OCH_2CONH(CH_2)_5$, $A = CO$, $n = 1$)

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 50a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 31c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($CHCl_3:MeOH$ [97:3]) das Titelprodukt (31%) zu ergeben; HPLC, $t_R = 4,06$, Säule A, $CH_3CN:H_2O$ (1:1), Durchflußmenge = 2,0ml/min.

Analyse berechnet für:

$C_{25}H_{34}F_3N_3O_5 \cdot 0,5H_2O$: C, 57,46; H, 6,75; N, 8,04
 Gefunden: C, 57,87; H, 6,24; N, 7,86

Ausführungsbeispiel 49

3(RS)-1-[6-[(4-Hydroxycarbonylphenyl)aminocarbonylamino]-1-oxohexyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

(Formel Ia, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = 4-(HOCO)NHCONH(CH_2)_5$, $A = CO$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 14 wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 47b in 38%iger Ausbeute in das Titelprodukt umgewandelt; HPCL, $t_R = 6,24$ und $8,0$, Säule A, $H_2O:CH_3CN$ (72:25), Durchflußmenge = $2,0$ ml/min.

Analyse berechnet für:

$C_{25}H_{33}F_3N_4O_6 \cdot 2,5H_2O$: C, 51,1; H, 6,50; N, 9,50
 Gefunden: C, 51,34; H, 5,93; N, 8,95

Ausführungsbeispiel 50

3(RS)-1-(6-Phenylsulfonylamino-1-oxohexyl)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = OS(O_2)NH(CH_2)_5$, $A = CO$, $n = 1$)

a. 2(RS), 3(SR)-1-[6-(Phenylmethoxycarbonylamino)-1-oxohexyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid

Formel VIIa, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = OCH_2CONH(CH_2)_5$, $A = CO$, $n = 1$.

DCC (6,35g, 30,8mMol) wurde einer verrührten Lösung von N-CBZ-Aminocaprinsäure (6,84g, 25,7mMol), nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2b hergestelltem Material (6,89g, 25,7mMol), HOBT (6,94g, 51,4mMol) und trockenem THF (250ml) bei $0^\circ C$ unter Stickstoff zugesetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 1h lang bei $0^\circ C$ verrührt, erhielt dann Gelegenheit, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen und wurde dann über Nacht verrührt, bevor es gefiltert wurde. Das Filtrat wurde unter Vakuum zu einem braunen Rückstand konzentriert, welcher in $CHCl_3$ aufgelöst wurde, worauf die $CHCl_3$ -Lösung gewaschen (20%ige Zitronensäurelösung), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und unter Vakuum konzentriert wurde. Der Rückstand wurde mittels Blitzchromatographie ($CHCl_3:MeOH$ [97:3]) gereinigt, um 8,0g (61%) der Titelverbindung als wachsartigen Feststoff zu ergeben; TLC, $R_f = 0,35$, $CHCl_3:MeOH$ (95:5).

b. 2(RS), 3(SR)-1-(6-Amino-1-oxohexyl)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid
 (Formel VIIa, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = H_2N(CH_2)_5$, $A = CO$, $n = 1$).

Ein Gemisch aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 50a (2,06g, 3,99mMol), EtOH (100ml) und 10%igem Pd/C (0,3g) wurde unter _____ Pascal (45 psi) H_2 3h lang auf einen Parr®-Schüttler gestellt. Das Gemisch wurde durch Celite® gefiltert, und der Celite®-Kuchen wurde mit EtOH gewaschen. Die EtOH-Waschen und das obige Filtrat wurden zusammengefaßt und unter Vakuum konzentriert, um 1,36g (86%) der Titelverbindung in Gestalt eines blaßgrünen wachsartigen Öls zu ergeben; TLC, $R_f = 0,2$, $CHCl_3:MeOH$ (85:15).

c. 2(RS), 3(SR)-1-(6-Phenylsulfonylamino-1-oxohexyl)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid
 (Formel VIIa, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = OS(O_2)NH(CH_2)_5$, $A = CO$, $n = 1$).

Benzensulfonylchlorid (0,6g, 1,5mMol) wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur einer verrührten Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 50b (0,26g, 1,5mMol), TEA (0,3g, 3,0mMol) und trockenem DMF (20ml) zugesetzt, worauf das resultierende Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur verrührt wurde. Das DMF wurde unter Vakuum entfernt, um einen bräunlichen Rückstand zu hinterlassen, welcher in EtOAc aufgelöst wurde. Die EtOAc-Lösung wurde gewaschen (1N HCl), getrocknet ($MgSO_4$) und gefiltert. Das Filtrat wurde unter Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, der mittels Blitzchromatographie ($CHCl_3:MeOH$ [97:3]) gereinigt wurde, um 0,48g (60%) der Titelverbindung in Gestalt eines weißen Pulvers zu ergeben; TLC, $R_f = 0,30$ und $0,40$, $CHCl_3:MeOH$ (95:5).

d. 3(RS)-1-(6-Phenylsulfonylamino-1-oxohexyl)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ia, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^3 = OS(O_2)NH(CH_2)_5$, $A = CO$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 8b wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 50c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($Et_2O:Hexan$ [3:1] mit nachfolgender zweiter Säule bei Verwendung von $CHCl_3:MeOH$ [97:3]) das Titelprodukt (36%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 4,48$ und $10,33$, $CH_3CN:H_2O$ (35:65), Durchflußmenge = $2,0$ ml/min.

Ausführungsbeispiel 51

3(RS)-1-(1-Naphthylcarbonyl)-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^2 = CH(CH_3)_2$, $R^3 = 1-Naphthyl$, $R^4 = H$, $A = CO$, $n = 1$)

a. 2(RS), 3(SR)-1-(1-Naphthylcarbonyl)-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid
 (Formel VIIb, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^2 = CH(CH_3)_2$, $R^3 = 1-Naphthyl$, $R^4 = H$, $A = CO$, $n = 1$).

Nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 20a wurde gemäß Ausführungsbeispiel 3d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit 1-Naphthalencarbonylchlorid zu reagieren, um die Titelverbindung zu liefern, welche in 38%iger Ausbeute nach Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie ($Hexan:Et_2O$ [4:6]) isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,46$ und $0,41$, $MeOH:CHCl_3$ (5:95).

Analyse berechnet für:

$C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$: C, 60,32; H, 6,37; N, 7,82
 Gefunden: C, 60,89; H, 6,21; N, 7,68

b. 3(RS)-1-(1-Naphthylcarbonyl)-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$, $R^2 = CH(CH_3)_2$, $R^3 = 1-Naphthyl$, $R^4 = H$, $A = CO$, $n = 1$).

Eine Lösung von DMSO (29,7 g, 380 mMol) in CH_2Cl_2 (81 ml) wurde langsam einer vorgekühlten (-43°C) Lösung von Oxalylchlorid (24,0 g, 190 mMol) in CH_2Cl_2 (350 ml) zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 15 min lang verrührt, bevor eine Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 51 b (9,4 mMol) in CH_2Cl_2 (83 ml) zugesetzt wurde. Nach einem einstündigen Verrühren des Reaktionsgemisches bei -30°C wurde tropfenweise Diisopropylethylamin (48,9 g, 380 mMol) zugesetzt, worauf dem Reaktionsgemisch Gelegenheit gegeben wurde, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, bevor es gewaschen (1 Nl, 5%iges wässriges NaOCl , Sole), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und unter Vakuum konzentriert wurde. Der Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Hexan: Et_2O [40:60]) gereinigt, um das Titelprodukt (38%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 5,21$ und $7,31$, Säule A, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ (50:50:0,1), Durchflußmenge = 1,5 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$: C, 60,32; H, 6,37; N, 7,82

Gefunden: C, 60,69; H, 6,21; N, 7,68

Ausführungsbeispiel 52

3(RS)-[4-(Methylsulfonylaminocarbonyl)phenylaminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

(Formel Ib, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3\text{S}(\text{O}_2)\text{NHCO}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{NHCO}$, $n = 1$)

Nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 89 wurde gemäß Verfahren von Ausführungsbeispiel 16 hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit Methansulfonamid zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie über Baker pH 5,0 Kieselgel (Gradient, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ [97:3]) die Titelverbindung (59%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 2,60$ und $3,33$, Säule C, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (60:40), Durchflußmenge = 6,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 48,85; H, 5,74; N, 11,39

Gefunden: C, 49,03; H, 5,74; N, 10,86

Ausführungsbeispiel 53

3(RS)-[2-(4-Morpholinyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

(Formel Ib, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}^3 = 4\text{-Morpholinyl-CH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{OCO}$, $n = 1$)

a. 2(RS), 3(SR)-[2-(4-Morpholinyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid

(Formel VIIb, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}^3 = 4\text{-Morpholinyl-CH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{OCO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 7b wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 33a hergestelltem Material zu reagieren, um die genannte Verbindung zu erbringen, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [2,5:97,5]) in 55%iger Ausbeute isoliert wurde; HPLC, $t_R = 4,62$ und $5,85$, Säule A, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 50,91; H, 7,61; N, 10,32

Gefunden: C, 50,95; H, 7,20; N, 10,02

b. 3(RS)-[2-(4-Morpholinyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

(Formel Ib, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}^3 = 4\text{-Morpholinyl-CH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{OCO}$, $n = 1$).

Eine Lösung von DMSO (29,7 g, 380 mMol) in CH_2Cl_2 (135 ml) wurde einer vorgekühlten (-43°C) Lösung von Oxalylchlorid (24,0 g, 190 mMol) in CH_2Cl_2 (350 ml) zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 15 min lang verrührt, bevor eine Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 53a (9,4 mMol) in CH_2Cl_2 (125 ml) zugesetzt wurde. Während eines einstündigen Verrührens wurde dem Reaktionsgemisch Gelegenheit gegeben, sich von -43°C auf -20°C zu erwärmen; sodann wurde tropfenweise Diisopropylethylamin (48,9 g, 380 mMol) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen, bevor es weiter mit CH_2Cl_2 verdünnt, gewaschen (wässrige NaOH mit $\text{pH} = 10$), getrocknet ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Na}_2\text{SO}_4$) und unter Vakuum konzentriert wurde. Der Rückstand wurde mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [2:98]) gereinigt, um das Titelprodukt (18%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 2,00$ und $2,60$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 50,26; H, 7,34; N, 10,19

Gefunden: C, 50,49; H, 6,96; N, 9,96

Ausführungsbeispiel 54

3(RS)-[(2,4-Dichlorophenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid

Formel Ib, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}^3 = 2,4\text{-Dichloro}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 2(RS), 3(SR)-[(2,4-Dichlorophenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid

(Formel VIIb, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}^3 = 2,4\text{-Dichloro}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 20a wurde Material, welches nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestellt worden war, Gelegenheit gegeben, mit 2,4-Dichlorobenzoylchlorid zu reagieren, um die in 98%iger Ausbeute isolierte Titelverbindung zu liefern; TLC, $R_f = 0,54$, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95).

b. 3(RS)-[(2,4-Dichlorophenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib), $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}^3 = 2,4\text{-Dichloro}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

Eine Lösung von DMSO (29,7 g, 380 mMol) in CH_2Cl_2 (27 ml) wurde langsam einer vorgekühlten (-65°C) Lösung von Oxalylchlorid (24,0 g, 190 mMol) in CH_2Cl_2 (350 ml) zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 15 min lang verrührt, bevor eine Lösung des nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 54a hergestellten Produkts (9,4 mMol) in CH_2Cl_2 (250 ml) zugesetzt wurde. Nachdem das Reaktionsgemisch 1 h lang bei -65°C verrührt worden war, wurde tropfenweise Diisopropylethylamin (48,9 g, 380 mMol) zugesetzt; sodann wurde dem Reaktionsgemisch Zeit gelassen, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, bevor es gewaschen (1 N HCl , Sole), getrocknet

(Na₂SO₄), gefiltert und unter Vakuum konzentriert wurde. Der Rückstand wurde mittels Blitzchromatographie (MeOH:CHCl₃ [3:97]) gereinigt, um das Titelprodukt (15%) zu erbringen; HPLC, t_R = 17,93 und 18,55, Säule A, H₂O:CH₃CN (55:45), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₃H₂₈Cl₂F₃N₃O₄ · H₂O: C, 49,65; H, 5,43; N, 7,55
Gefunden: C, 49,95; H, 5,31; N, 7,35

Ausführungsbeispiel 55

3(RS)-Phenoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)₂, R³ = 0, R⁴ = H, A = OCO, n = 1)

a. 2(RS),3(RS)-Phenoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)₂, R³ = 0, R⁴ = H, A = OCO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 20a wurde Material, welches nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestellt worden war, Gelegenheit gegeben, mit Phenylchloroformiat zu reagieren, um die Titelverbindung zu ergeben, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (MeOH:CHCl₃ [5:95]) in 61%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, R_f = 0,31 und 0,36, MeOH:CHCl₃ (3:97).

b. 3(RS)-Phenoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)₂, R³ = 0, R⁴ = H, A = OCO, n = 1).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 55a wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 54b oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Hexan:Et₂O [15:85]) das Titelprodukt (37%) zu ergeben; HPLC, t_R = 2,72 und 3,55, Säule A, H₂O:CH₃CN (1:1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₃H₃₀F₃N₃O₅ · 0,5 H₂O: C, 55,86; H, 6,32; N, 8,50
Gefunden: C, 56,07; H, 6,30; N, 8,48

Ausführungsbeispiel 56

3(RS)-[2-(2-Pyridyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)₂, R³ = 2-Pyridyl-CH₂CH₂, R⁴ = H, A = OCO, n = 1)

a. 2(RS),3(SR)-[2-(2-Pyridyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)₂, R³ = 2-Pyridyl-CH₂CH₂, R⁴ = H, A = 0, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 34b wurde Material, welches nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestellt worden war, Gelegenheit gegeben, mit Material gemäß Herstellungsweise von Ausführungsbeispiel 34a zu reagieren, um die angegebene Verbindung zu erbringen, welche nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (MeOH:CHCl₃ [4:96]) in 50%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, R_f = 0,30 und 0,34, CHCl₃:MeOH (95:5).

b. 3(RS)-[2-(2-Pyridyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)₂, R³ = 2-Pyridyl-CH₂CH₂, R⁴ = H, A = OCO, n = 1).

Gemäß der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 54b, jedoch unter Weglassung der Säurewäsche wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 56a oxidiert, um nach zweimaliger Reinigung mittels Blitzchromatographie (Hexan:Et₂O [1:1], sodann MeOH:CHCl₃ [5:95]) das Titelprodukt zu ergeben (19%); HPLC, t_R = 9,52 und 14,58, Säule A, H₂O:CH₃CN (60:40), Durchflußmenge = 1,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₄H₃₃F₃N₄O₅ · 0,75 H₂O: C, 54,59; H, 6,58; N, 10,61
Gefunden: C, 54,63; H, 6,47; N, 10,55

Ausführungsbeispiel 57

3(RS)-[4-Fluorophenyl]aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)₂, R³ = 4-F0, R⁴ = H, A = NHCO, n = 1)

a. 2(RS),3(SR)-[(4-Fluorophenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)₂, R³ = 4-F0, R⁴ = H, A = NHCO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 15a wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit 4-Fluorophenylisocyanat zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradient, MeOH:CHCl₃ (2,5:97,5) bis [5:95]) in 84%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, R_f = 0,37, MeOH:CHCl₃ (5:95).

b. 3(RS)-[(4-Fluorophenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)₂, R³ = 4-F0, R⁴ = H, A = NHCO, n = 1).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 57a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 54b oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (MeOH:CHCl₃ [3:97]) das Titelprodukt (42%) zu erbringen; HPLC, t_R = 8,87 und 12,10, Säule A, H₂O:CH₃CN (60:40), Durchflußmenge = 1,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₃H₃₀F₄N₄O₄: C, 54,97; H, 6,02; N, 11,15
Gefunden: C, 55,18; H, 6,15; N, 11,08

Ausführungsbeispiel 58

3(RS)-[4-(Phenylsulfonylaminocarbonyl)phenylaminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^3 = 4\text{-[OS(O}_2\text{)NHCO]O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{NHCO}$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 89 wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 16 hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit Benzensulfonamid zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie auf Baker pH5,0 Kieselgel ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH [97:3]}$) das Titelprodukt (42%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 4,05$ und $5,93$, Säule C, $\text{H}_2\text{O:CH}_3\text{CN (60:40)}$, Durchflußmenge = $6,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0,5\text{ H}_2\text{O}$: C, 53,25; H, 5,51; N, 10,34

Gefunden: C, 53,38; H, 5,61; N, 10,02

Ausführungsbeispiel 59

3(RS)-[2-(3-Thiophenyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^3 = 3\text{-Thiophenyl-CH}_2\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)

a. 4-Nitrophenyl 2-(3-thiophenyl)ethylcarbonat.

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 7a wurde 3-Thiophenethanol mit 4-Nitrophenylchloroformiat behandelt, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (EtOAc:Hexan [1:9]) das Titelprodukt (56%) zu erbringen; TLC, $R_f = 0,25$, EtOAc:Hexan (1:9) .

b. 2(RS),3(SR)-[2-(3-Thiophenyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^3 = 3\text{-Thiophenyl-CH}_2\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{O}$, $n = 1$).

Nach dieser Methode von Ausführungsbeispiel 7b wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit dem Produkt von Ausführungsbeispiel 59a zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{Aceton:Hexan [3:7]}$) in 58%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,23$ und $0,27$, $\text{MeOH:CHCl}_3 (5:95)$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 52,96; H, 6,57; N, 8,06

Gefunden: C, 53,28; H, 6,46; N, 7,77

c. 3(RS)-[2-(3-Thiophenyl)ethoxycarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^3 = 3\text{-Thiophenyl-CH}_2\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Eine Lösung von DMSO (29,7 g, 380 mmol) in CH_2Cl_2 (135 ml) wurde langsam einer vorgekühlten (-43°C) Lösung von Oxalylchlorid (24,0 g, 190 mmol) in CH_2Cl_2 (350 ml) zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde 15 min lang verrührt, bevor eine Lösung von gemäß Ausführungsbeispiel 59b hergestelltem Material (9,4 mmol) in CH_2Cl_2 (125 ml) zugesetzt und das Reaktionsgemisch für eine weitere Stunde bei -43°C verrührt wurde. Sodann wurde Diisopropylethylamin (48,9 g, 380 mmol) tropfenweise zugesetzt, worauf sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen durfte, bevor es gewaschen (1 N, wäßrige HCl, 5%iges wäßriges NaOCl, Sole), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und unter Vakuum konzentriert wurde. Reinigung des Rückstandes mittels Blitzchromatographie ($\text{Aceton:Hexan [1:4]}$) erbrachte das Titelprodukt (23%); HPLC, $t_R = 5,09$ und $7,61$, Säule A, $\text{H}_2\text{O:CH}_3\text{CN (1:1)}$, Durchflußmenge = $2,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 53,17; H, 6,21; N, 8,09

Gefunden: C, 52,92; H, 6,26; N, 8,09

Ausführungsbeispiel 60

3(RS)-(1,1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

DCC (5,90 g, 28,7 mmol) wurde bei 0°C unter Stickstoff einer verrührten Lösung von HOBT (7,76 g, 57,4 mmol), BOC- α -Aminobutansäure (5,60 g, 27,4 mmol) sowie nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2b hergestelltem Material (7,00 g, 26,1 mmol) in trockenem THF (130 ml) zugesetzt. Nach einstündigem Verrühren des resultierenden Reaktionsgemisches bei 0°C durfte sich dieses bei Raumtemperatur erwärmen und wurde über Nacht verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert, und das Filtrat wurde unter Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, welcher in EtOAc erneut aufgelöst wurde. Die resultierende Lösung wurde gewaschen (gesättigtes NaHCO_3 , Sole) getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und unter Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, welcher mittels Blitzchromatographie ($\text{EtOAc:CH}_2\text{Cl}_2 [1:3]$) gereinigt wurde, um die Titelverbindung (95%) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,29$, $\text{EtOAc:CH}_2\text{Cl}_2 (3:7)$.

b. 3(RS)-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 60a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH:CHCl}_3 [1,5:98,5]$) das Titelprodukt (47%) zu erbringen, HPLC, $t_R = 10,21$ und $14,54$, Säule A, $\text{H}_2\text{O:CH}_3\text{CN (65:35)}$, Durchflußmenge = $2,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: C, 53,21; H, 7,14; N, 9,31

Gefunden: C, 53,65; H, 7,21; N, 9,51

Ausführungsbeispiel 61

3(RS)-[1-Oxo-2-(2-thiophenyl)ethyl]-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH(CH}_3\text{)CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = (2\text{-Thiophenyl)CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-L- α -Aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid-trifluorressigsäuresalz (Formel IVb, $R^1 = \text{CH(CH}_3\text{)CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$, $n = 1$).

Eine Lösung aus nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 60a hergestelltem Material (4,0 g, 8,84 mMol) und TFA (32 ml, 415 mMol) in CH_2Cl_2 (32 ml) wurde bei Raumtemperatur 22 h lang verrührt, bevor die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt werden, um das rohe Produkt (5 g > 100%) in Gestalt eines farblosen Glases zu erbringen, welches ohne weitere Reinigung oder Charakterisierung weiterverwendet wurde.

b. 2(RS),3(SR)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH(CH}_3\text{)CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = (2\text{-Thiophenyl)CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

DCC (0,315 g, 1,53 mMol) wurde einer verrührten Lösung von HOBT (0,413 g, 3,06 mMol), 2-Thiophenessigsäure (0,222 g, 1,53 mMol), NMM (0,154 g, 1,53 mMol) sowie gemäß Ausführungsbeispiel 61a hergestelltem Material (0,650 g, 1,39 mMol) in trockenem THF (20 ml) bei 0°C unter Stickstoff zugesetzt. Nach einstündigem Verrühren des resultierenden Reaktionsgemisches bei 0°C durfte sich dieses auf Raumtemperatur erwärmen und wurde über Nacht verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert; und das Filtrat wurde unter Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, welcher in EtOAc aufgelöst wurde. Die resultierende Lösung wurde gewaschen (Sole), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und unter Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, welcher mittels Blitzchromatographie (Aceton:Hexan [1:1]) gereinigt wurde, um die Titelverbindung (33%) zu ergeben, TLC, $R_f = 0,40$ und 0,44, MeOH: CHCl_3 (1:9).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 52,82; H, 6,33; N, 8,80

Gefunden: C, 52,43; H, 6,53; N, 8,08

c. 3(RS)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH(CH}_3\text{)CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = (2\text{-Thiophenyl)CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Einer Suspension von CrO_3 (0,84 g, 8,4 mMol) in trockenem CH_2Cl_2 (50 ml) wurde trockenes Pyridin (1,36 ml, 17 mMol) zugesetzt, worauf das Gemisch 30 min lang bei Raumtemperatur verrührt wurde. Der resultierenden burgunderfarbenen Suspension wurde 1 g Celite® sowie anschließend das Produkt von Ausführungsbeispiel 61b (0,20 g, 0,42 mMol) in CH_2Cl_2 (5 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde verrührt, bis laut Dünnschichtchromatographie der gesamte Alkohol verbraucht war. Das Gemisch wurde nunmehr mit Methanol:Chloroform (1:9) durch ein Kieselgel-Kissen gefiltert, und die Lösungsmittel wurden unter Vakuum vom Filtrat entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer TLC (MeOH: CHCl_3 [5:95]) gereinigt, um das Produkt (150 mg) in Gestalt eines weißen Feststoffes zu erbringen; HPLC, $t_R = 4,18$ und 5,65, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (60:40), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 52,06; H, 6,03; N, 8,67

Gefunden: C, 52,03; H, 6,19; N, 8,38

Ausführungsbeispiel 62

3(RS)-(Phenylmethoxycarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH(CH}_3\text{)CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = \text{OCH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-(Phenylmethoxycarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH(CH}_3\text{)CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = \text{OCH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 20a wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 61a hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit 1,5 Äquivalenten Benzylchloroformiat in einem Viertel der im Verfahren von Ausführungsbeispiel 20a verwendeten Menge an CHCl_3 die Titelverbindung zu produzieren, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Aceton:Hexan [1:4]) in 51%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,38$ und 0,43, Aceton:Hexan (40:60).

b. 3(RS)-(Phenylmethoxycarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH(CH}_3\text{)CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = \text{OCH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 62a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Aceton:Hexan [30:70]) das Titelprodukt (64%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 5,69$ und 7,75, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (55:45), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,80 \text{H}_2\text{O}$: C, 55,26; H, 6,37; N, 8,40

Gefunden: C, 55,10; H, 6,19; N, 8,77

Ausführungsbeispiel 63

3(RS)-(Phenoxycarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH(CH}_3\text{)CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = \text{O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-(Phenoxycarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH(CH}_3\text{)CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = \text{O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Entsprechend der Methode von Ausführungsbeispiel 20a jedoch unter Verwendung von NMM anstelle von TEA wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 61a hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit 1,5 Äquivalenten Phenylchloroformiat zu reagieren, um die Titelverbindung zu erzeugen, die nach Reinigung mittels präparativer TLC (Aceton:Hexan [3:7]) in 18%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,32$ und 0,37, Aceton:Hexan (3:7).

- b. 3(RS)-(Phenoxycarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = 0$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 63a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (EtOAc:Hexan [1:9]) das Titelprodukt [60%] zu erbringen; HPLC, $t_R = 4,57$ und $6,51$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ [55:45]).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: C, 56,04; H, 5,98; N, 8,90
Gefunden: C, 56,04; H, 6,18; N, 8,85

Ausführungsbeispiel 64

- 3(RS)-[4-(1-Oxoethylamino)phenylsulfonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = 4-(\text{CH}_3\text{CONH})0$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S}(\text{O}_2)$, $n = 1$)**

- a. 2(RS),3(SR)-[4-(1-Oxoethylamino)phenylsulfonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = 4-(\text{CH}_3\text{CONH})0$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S}(\text{O}_2)$, $n = 1$).

Einer verrührten Lösung von gemäß Ausführungsbeispiel 3d hergestelltem Material (1,00 g, 2,72 mMol) und NMM (0,28 g, 0,30 ml, 2,80 mMol) in CH_2Cl_2 (50 ml) unter N_2 wurde 4-Acetamidobenzensulfonylchlorid (0,64 g, 2,72 mMol) zugesetzt. Nach Verrühren des Reaktionsgemisches über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Lösung gewaschen (5%ige wässrige Zitronensäure, Sole), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und konzentriert, um einen orangefarbenen Sirup zu hinterlassen, welcher mittels Blitzchromatographie über Kieselgel (350 g) ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [7:93]) gereinigt wurde, um das Titelprodukt (810 mg, 52,60%) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,34$ und $0,45$, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [7:93].

- b. 3(RS)-[4-(1-Oxoethylamino)phenylsulfonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = 4-(\text{CH}_3\text{CONH})0$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S}(\text{O}_2)$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 31 c wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 64a oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [5:95]) das Titelprodukt (84%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 3,22$ und $4,58$, Säule A, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (40:60), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 49,65; H, 6,08; N, 9,65
Gefunden: C, 49,73; H, 5,86; N, 9,53

Ausführungsbeispiel 65

- 3(RS)-N²-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = 0\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_4$, $R^3 = (\text{CH}_3)_3\text{C}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)**

- a. 2(RS),3(SR)-N²-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = 0\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_4$, $R^3 = (\text{CH}_3)_3\text{C}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 84 b wurde N²-BOC-N⁶-CBZ-L-Lysin Gelegenheit gegeben, mit gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestelltem Material zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradienteneluierung, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [2,5:97,5] bis [5:95]) das Titelprodukt zu ergeben (73%); TLC, $R_f = 0,57$, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95).

- b. 3(RS)-N²-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = 0\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_4$, $R^3 = (\text{CH}_3)_3\text{C}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 65a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 31 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradienteneluierung, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [2,5:97,5] bis [5:95]) das Titelprodukt (65%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 4,15$ und $5,14$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (45:55), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 56,51; H, 6,95; N, 8,79
Gefunden: C, 56,45; H, 6,58; N, 8,42

Ausführungsbeispiel 66

- 3(RS)-[(2-Amino-5-chlorophenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^3 = 2-\text{NH}_2-5-\text{Cl}-0$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)**

- a. 2(RS),3(SR)-[(2-Amino-5-chlorophenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^3 = 2-\text{NH}_2-5-\text{Cl}-0$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Eine Lösung von gemäß Ausführungsbeispiel 3d hergestelltem Material (1 g, 2,7 mMol) in CH_2Cl_2 (50 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 5-chlorisotonischem Anhydrid (0,54 g, 2,7 mMol), behandelt, worauf das Gemisch über Nacht verrührt wurde, bevor es gewaschen (5%iges wässriges NaHCO_3 , Sole) getrocknet (Na_2SO_4), unter Vakuum konzentriert und mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [3:97]) gereinigt wurde, um das Titelprodukt (1,4 g, 78%) als weißen Schaum zu ergeben; TLC, $R_f = 0,30$ und $0,25$, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95).

- b. 3(RS)-[(2-Amino-5-chlorophenyl)carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^3 = 2-\text{NH}_2-5-\text{Cl}-0$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 66a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 31 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [3:97]) das Titelprodukt (76%) zu ergeben; HPLC, $t_R = 3,41$ und $4,62$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (50:50), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 51,45; H, 6,01; N, 10,43
Gefunden: C, 51,65; H, 5,74; N, 9,68

Ausführungsbeispiel 67

3(RS)-(4-Methoxyphenylcarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = 4-(\text{CH}_3\text{O})-\text{O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-(4-Methoxyphenylcarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 4-(\text{CH}_3\text{O})-\text{O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 20a wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 61a hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit 4-Methoxybenzoylchlorid zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (EtOAc:Hexan [60:40]) in 34%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,71$ und $0,73$, MeOH:CHCl₃ (1:9).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$: C, 56,04; H, 6,67; N, 8,52

Gefunden: C, 56,06; H, 6,60; N, 8,14

b. 3(RS)-(4-Methoxyphenylcarbonyl)-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 4-(\text{CH}_3\text{O})-\text{O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61c, wobei allerdings der Alkohol in der fünffachen Lösungsmittelmenge aufgelöst wurde, wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 67a oxidiert, um nach Reinigung vermittels präparativer TLC (MeOH:CHCl₃ [1:9]) das Titelprodukt (40%) zu ergeben; HPLC, $t_R = 8,89$ und $11,75$, Säule A, H₂O:CH₃CN (70:30), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 54,86; H, 6,41; N, 8,35

Gefunden: C, 54,89; H, 6,38; N, 7,48

Ausführungsbeispiel 68

3(RS)-[2-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-yl)ethoxycarbonyl]-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = (1\text{-Adamantyl})-\text{CH}_2\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-[2-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-yl)ethoxycarbonyl]-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = (1\text{-Adamantyl})-\text{CH}_2\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 34b wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 61a hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 7a hergestelltem Material zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (EtOAc:Hexan [20:80], dann [50:50]) in 42%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,33$ und $0,44$, MeOH:CHCl₃ (5:95).

b. 3(RS)-[2-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-yl)ethoxycarbonyl]-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = (1\text{-Adamantyl})-\text{CH}_2\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 68a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Et₂O:Hexan [50:50], dann [90:10]) das Titelprodukt (66%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 4,64$ und $5,63$, Säule A, H₂O:CH₃CN (25:75), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,15 \text{H}_2\text{O}$: C, 60,01; H, 7,60

Gefunden: C, 59,76; H, 7,65

Ausführungsbeispiel 69

3(RS)-N²-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N⁶-phenylsulfonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{OS}(\text{O}_2)\text{NH}(\text{CH}_2)_4$, $R^3 = (\text{CH}_3)_3\text{C}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-N²-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$, $R^3 = (\text{CH}_3)_3\text{C}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Einer Lösung von gemäß Ausführungsbeispiel 65a hergestelltem Material (3,0g, 4,8mMol) in absolutem EtOH (60ml) wurde 10%iges Pd auf Kohlenstoff (0,6g) zugesetzt. Die resultierende Suspension wurde über Nacht unter einer H₂-Atmosphäre (___ Pascal) verrührt. Sodann wurde zusätzliches 10%iges Pd auf Kohlenstoff zugesetzt (0,3g), und das Verrühren wurde über mehrere Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite® gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (2,48g) zu ergeben, welches direkt weiterverarbeitet wurde.

b. 2(RS),3(SR)-N²-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N⁶-phenylsulfonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{OS}(\text{O}_2)\text{NH}(\text{CH}_2)_4$, $R^3 = (\text{CH}_3)_3\text{C}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 72b, wobei allerdings anstelle von TEA NMM angewendet wurde, wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 69a mit Benzensulfonylchlorid behandelt, um das Titelprodukt zu produzieren, welches vermittels Blitzchromatographie (CHCl₃:MeOH [95:5]) in 69%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,29$, MeOH:CHCl₃ (95:5).

c. 3(RS)-N²-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N⁶-phenylsulfonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{OS}(\text{O}_2)\text{NH}(\text{CH}_2)_4$, $R^3 = (\text{CH}_3)_3\text{C}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 69b wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 31c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradienteneluierung, MeOH:CHCl₃ [0:100] bis [2,5:97,5]) das Titelprodukt (57%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 7,48$ und $9,11$, Säule A, CH₃CN:H₂O (1:1), Durchflußmenge = 1,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 51,52; H, 6,64; N, 8,58

Gefunden: C, 51,47; H, 6,46; N, 7,80

Ausführungsbeispiel 70

3(RS)-(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L- α -aminobutanoyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 4\text{-[CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)]O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{NHCO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 4\text{-[CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)]O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{NHCO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 15a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 61a hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit Ethyl 4-iso-cyanatobenzoat zu reagieren, um die in 46%iger Ausbeute isolierte Titelverbindung zu liefern; TLC, $R_f = 0,53$, MeOH:CHCl₃ (5:95).

b. 3(RS)-(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 4\text{-[CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)]O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{NHCO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 70a wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 61c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (CHCl₃:MeOH [97:3]) das Titelprodukt (68%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 6,35$ und $8,70$, Säule A, H₂O:CH₃CN (60:40), Durchflußmenge = $2,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 54,44; H, 6,21; N, 10,15

Gefunden: C, 54,76; H, 6,13; N, 10,27

Ausführungsbeispiel 71

3(RS)-(4-Hydroxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 4\text{[HOC(O)]O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{NHCO}$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 14 wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 70b hergestelltes Material in das Titelprodukt umgewandelt und mittels Blitzchromatographie auf Baker pH5,0 Kieselgel (CHCl₃:MeOH [97:3]) in 61%iger Ausbeute isoliert; HPLC, $t_R = 3,68$ und $4,69$, Säule A, H₂O:CH₃CN (3:1), Durchflußmenge = $2,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 51,88; H, 5,86; N, 10,52

Gefunden: C, 51,98; H, 5,69; N, 10,19

Ausführungsbeispiel 72

3(RS)-N⁶-Phenylmethoxycarbonyl-N²-phenylsulfonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_2)_4\text{NHCOOCH}_2\text{O}$, $R^3 = \text{O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S(O)}_2$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-N⁶-Phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid-trifluoroessigsäuresalz (Formel IVb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{OCH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_4$, $R^4 = \text{H}$, $n = 1$).

Einer Lösung von gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 65a hergestelltem Produkt ($2,75\text{ g}$, $4,4\text{ mMol}$) in CH₂Cl₂ (7 ml) wurde TFA ($10,4\text{ g}$, 90 mMol) zugesetzt, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 1 h lang verrührt. Sodann wurde Toluol (10 ml) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum konzentriert, um das Titelprodukt ($3,4\text{ g}$) zu erbringen, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

b. 2(RS),3(SR)-N⁶-Phenylmethoxycarbonyl-N²-phenylsulfonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_2)_4\text{NHC(O)OCH}_2\text{O}$, $R^3 = \text{O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S(O)}_2$, $n = 1$).

Einer Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 72a ($0,83\text{ g}$, $1,3\text{ mMol}$) in CH₂Cl₂ ($6,5\text{ ml}$) wurde TEA ($0,39\text{ g}$, $3,9\text{ mMol}$) und Benzensulfonylchlorid ($0,25\text{ g}$, $1,4\text{ mMol}$) zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur verrührt wurde. Nach dem Konzentrieren des Reaktionsgemisches unter Vakuum wurde der Rückstand in EtOAc aufgelöst. Der EtOAc-Lösung wurde gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um einen Rückstand zu ergeben, welcher mittels Blitzchromatographie (Gradientenelution, MeOH:CHCl₃ [2,5:97,5] bis [5:95]) gereinigt wurde, um das Titelprodukt (81%) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,52$, MeOH:CHCl₃ (5:95).

c. 3(RS)-N⁶-Phenylmethoxycarbonyl-N²-phenylsulfonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_2)_4\text{NHC(O)}$, $R^3 = \text{O}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S(O)}_2$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 72b wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 31c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradientenelution, CHCl₃ bis CHCl₃:MeOH [97,5:2,5]) das Titelprodukt (63%) zu ergeben; HPLC, $t_R = 5,0$ und $6,3$, Säule A, CH₃CN:H₂O (3:2), Durchflußmenge = $1,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 54,22; H, 6,02; N, 8,16

Gefunden: C, 54,17; H, 5,80; N, 7,86

Ausführungsbeispiel 73

3(RS)-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxycarbonyl]-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = \text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxycarbonyl]-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = \text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 34b wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 61a hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 19a hergestelltem Material zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradient, Aceton:Hexan [1:9] bis [7:3]) in 75%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,30$ und $0,35$, Aceton:Hexan (40:60).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 48,22; H, 7,14; N, 6,61

Gefunden: C, 48,13; H, 6,90; N, 6,07

- b. 3(RS)-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxycarbonyl]-L- α -aminobutyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = \text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 73a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradientenelution, EtOAc:Hexan [1:1] bis EtOAc bis Aceton:EtOAc [1:9]) das Titelprodukt (40%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 5,70$ und $8,95$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (75:25), Durchflußmenge = $2,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7$: C, 48,77; H, 7,14; N, 6,61
Gefunden: C, 48,13; H, 6,90; N, 6,09

Ausführungsbeispiel 74

- 3(RS)-[Z-(4-Aminocarbonylamino-1,4-dioxo-2-butenyl)]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = \text{Z-H}_2\text{NC(O)NHC(O)CH=CH}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

- a. 2(RS),3(SR)-[Z-(4-Aminocarbonylamino-1,4-dioxo-2-butenyl)]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = \text{Z-H}_2\text{NC(O)NHC(O)CH=CH}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 21b wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit Z-4-Aminocarbonylamino-4-oxo-2-butensäure zu reagieren, um die Titelverbindung zu liefern, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [5:95]) in 26%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,17$ und $0,25$, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95).

- b. 3(RS)-[Z-(4-Aminocarbonylamino-1,4-dioxo-2-butenyl)]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = \text{Z-H}_2\text{NC(O)NHC(O)CH=CH}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 74a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 31c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [4:96]) das Titelprodukt (29%) zu ergeben; HPLC, $t_R = 1,78$ und $2,45$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (65:35), Durchflußmenge = $2,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 47,37; H, 6,25; N, 13,15
Gefunden: C, 47,29; H, 5,77; N, 13,02

Ausführungsbeispiel 75

- 3(RS)-Phenylaminocarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = \emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{NHCO}$, $n = 1$).

- a. 2(RS),3(SR)-Phenylaminocarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = \emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{NHCO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 15a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit Phenylisocyanat zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [2:98]) in 62%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,24$ und $0,32$, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (2:98).

- b. 3(RS)-Phenylaminocarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = \emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{NHCO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 75a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 31c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [2:98]) das Titelprodukt (75%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 5,70$ und $8,77$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (60:40), Durchflußmenge = $2,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 55,47; H, 6,58; N, 11,25
Gefunden: C, 55,46; H, 6,50; N, 10,72

Ausführungsbeispiel 76

- 3(RS)-[4-Ethoxycarbonylphenyl]aminocarbonyl-L-phenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \emptyset\text{CH}_2$, $R^3 = 4\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OC(O)}\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{NHCO}$, $n = 1$).

- a. 2(RS),3(SR)-1-Phenylmethoxycarbonyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIa, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \emptyset\text{CH}_2$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 2a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 4 hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit CBZ-L-Prolin zu reagieren, um die Titelverbindung (100%) zu erbringen; TLC, $R_f = 0,37$ und $0,45$, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5:95).

- b. 2(RS),3(SR)-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel IVa, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 76a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 2b in das Titelprodukt (100%) überführt; TLC, $R_f = 73$ und $0,81$, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, gesättigt mit NH_4OH (15:85).

- c. 2(RS),3(SR)-Phenylmethoxycarbonyl-L-phenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VIIb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\emptyset$, $R^3 = \emptyset\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$).

Einer verrührten Lösung von CBZ-L-Phenylalanin (2,29 g, 10,0 mmol) wurde nach DCC (2,27 g, 11,0 mmol) HOBT (2,70 g, 17,6 mmol) sowie gemäß Ausführungsbeispiel 76b hergestelltes Material (2,68 g, 10,0 mmol) in trockenem THF (45 ml) und auf -17°C gekühlt zugesetzt, worauf das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, gefiltert und zwecks Entfernung des THF konzentriert wurde, bevor es in Et_2O und EtOAc aufgenommen wurde. Die resultierende Lösung wurde gewaschen (gesättigtes NaHCO_3 (2 $\times$), 1 N HCl, Sole), getrocknet (MgSO_4), gefiltert, konzentriert und in minimaler Menge CH_2Cl_2 aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren von N,N'-Dicyclohexylharnstoff wurde die Lösung unter Vakuum konzentriert und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute als weißen Schaum zu erbringen; TLC, $R_f = 0,37$ und $0,45$, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5:95).

- d. 2(RS),3(SR)-L-Phenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel IVb, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $n = 1$).

Ein Gemisch aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 76c (501,3 mg, 0,898 mmol) und 50%-wasserfeuchtem 10%igem Pd/C (50 mg) in absolutem EtOH (17 ml) wurde über Nacht unter Wasserstoff (1 Atmosphäre, 101 · 325 Pascal) verrührt, gefiltert, konzentriert und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute zu erbringen; TLC, $R_f = 0,14$, MeOH:CH₂Cl₂ (5:95) $R_f = 0,43$ und $0,48$ MeOH:NH₄OH gesättigtes CH₂Cl₂ (5:95).

e. 2(RS),3(SR)-(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L-phenyl-alanyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{OCH}_2$, $R^3 = 4\text{-[CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)]O}$, $R^4 = \text{H}$, A = NHCO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 15a wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 76d hergestelltem Material die Gelegenheit gegeben, mit Ethyl 4-isocyanatobenzoat zu reagieren, um die in 95%iger Ausbeute isolierte Titelverbindung zu ergeben; TLC, $R_f = 0,21$ und $0,26$, MeOH:CH₂Cl₂ (5:95).

f. 3(RS)-(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L-phenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{OCH}_2$, $R^3 = 4\text{-[CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)]O}$, $R^4 = \text{H}$, A = NHCO, n = 1).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 76e wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradientenelution, Et₂O:Pentan [11:1] bis Et₂O) das Titelprodukt (94%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 10,26$ und $13,52$, Säule A, CH₃CN:H₂O (45:55), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₃₀H₃₅F₃N₄O₆ · 1,24 H₂O: C, 57,47; H, 6,03; N, 8,94

Gefunden: C, 57,43; H, 6,02; N, 8,97

Ausführungsbeispiel 77

3(RS)-[4-[(1-Naphthylsulfonyl)aminocarbonyl]phenyl]-aminocarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-[1-Naphthyl-S(O}_2\text{)NHC(O)]O}$, $R^4 = \text{H}$, A = NHCO, n = 1).

a. 1-Naphthalensulfonamid.

Ammoniak wurde (5 min lang) bei -78°C in eine verrührte Lösung von 1-Naphthalensulfonylchlorid (5,0 g, 22 mmol) und wasserfreien Et₂O (400 ml) eingeleitet. Das resultierende Gemisch wurde bei -78°C 1 h lang verrührt, durfte sich dann auf Raumtemperatur erwärmen und wurde über Nacht verrührt. Der Et₂O wurde unter Vakuum entfernt, um ein weißes Pulver zu hinterlassen, welches mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet wurde, um 3,2 g (70%) der Titelverbindung als weißes Pulver zu ergeben, Schmelzpunkt 152...153°C.

b. 3(RS)-[4-[(1-Naphthylsulfonyl)aminocarbonyl]phenyl]-aminocarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-[1-Naphthyl-S(O}_2\text{)NHC(O)]O}$, $R^4 = \text{H}$, A = NHCO, n = 1) gemäß Ausführungsbeispiel 77a hergestelltes 1-Naphthalensulfonamid (0,64 g, 3,09 mmol) wurde einer verrührten Lösung aus gemäß Ausführungsbeispiel 16 hergestelltem Material (1,5 g, 2,84 mmol), DMAP (0,38 g, 3,1 mmol) WSCDI (0,58 g, 3,08 mmol) und trockenem CH₂Cl₂ (40 ml bei Raumtemperatur unter Stickstoff) zugesetzt.

Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht verrührt, bevor es gewaschen (1 N HCl), getrocknet (MgSO₄) und gefiltert wurde. Das Filtrat wurde unter Vakuum zu einem gummiartigen Rückstand konzentriert, welcher mittels Blitzchromatographie (CH₂Cl₂, dann CH₂Cl₂:MeOH:AcOH [98:1,9:0,1]) gereinigt wurde, um 0,76 g (36%) der Titelverbindung in Gestalt eines weißen Pulvers zu ergeben; HPLC, $t_R = 10,08$ und $16,38$, Säule A, CH₃CN:H₂O (30:70), Durchflußmenge = 2,5 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₃₄H₃₈F₃N₅O₇S · 0 OH₂O: C, 54,25; H, 5,49; N, 9,30

Gefunden: C, 54,56; H, 5,68; N, 8,85

Ausführungsbeispiel 78

3(RS)-N²-(4-Hydroxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_2)_4\text{NHC(O)OCH}_2$, $R^3 = 4\text{-HOC(O)O}$, $R^4 = \text{H}$, A = NHCO, n = 1)

a. 2(RS),3(SR)-N²-(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_2)_4\text{NHC(O)OCH}_2$, $R^3 = 4\text{-[EtOC(O)]O}$, $R^4 = \text{H}$, A = NHCO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 15a wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 72a hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit 4-Isocyanatobenzoat zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradientenelution, CHCl₃ bis MeOH:CHCl₃ [2:98], dann [5:95] in 95%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,41$, MeOH:CHCl₃ (2,5:97,5).

b. 3(RS)-N²-(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_2)_4\text{NHC(O)OCH}_2$, $R^3 = 4\text{-[EtOC(O)]O}$, $R^4 = \text{H}$, A = NHCO, n = 1).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 78a wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 31c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradientenelution, CHCl₃ zu MeOH:CHCl₃ [2,5:97,5] bis [5:95]) das Titelprodukt (77%) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,48$, MeOH:CHCl₃ (2,5:97,5).

c. 3(RS)-N²-(4-Hydroxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-N⁶-phenylmethoxycarbonyl-L-lysyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_2)_4\text{NHC(O)OCH}_2$, $R^3 = 4\text{-[HOC(O)]O}$, $R^4 = \text{H}$, A = NHCO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 14 wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 78b hergestelltes Material in das Titelprodukt überführt und in 85%iger Ausbeute isoliert; HPLC, $t_R = 4,71$ und $6,76$, Säule A, CH₃CN:H₂O (40:60), Durchflußmenge = 2,5 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₃₃H₄₀F₃N₅O₈ · 1,5 H₂O: C, 55,15; H, 6,03; N, 9,74

Gefunden: C, 54,90; H, 5,92; N, 9,29

Ausführungsbeispiel 79

3(RS)-(4-Hydroxycarbonylphenyl)carbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-[HOC(O)] } \emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 14 wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 84c hergestelltes Material in das Titelprodukt überführt und in 72%iger Ausbeute isoliert; HPLC, $t_R = 3,48$ und $5,31$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (3:1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 54,23; H, 6,07; N, 7,91

Gefunden: C, 54,46; H, 6,05; N, 7,69

Ausführungsbeispiel 80

3(RS)-Phenylsulfonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = \emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S(O}_2\text{)}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-Phenylsulfonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = \emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S(O}_2\text{)}$, $n = 1$).

NMM (0,24 g, 2,4 mmol) und Benzensulfonylchlorid (0,21 g, 1,2 mmol) wurden einer Lösung von gemäß Ausführungsbeispiel 61 a hergestelltem Material (0,5 g, 1,1 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur verrührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum konzentriert; der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und gefiltert; und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert, um das Rohprodukt zu ergeben. Das Produkt wurde teilweise mittels Blitzchromatographie gereinigt (Gradient, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [2,5:97,5] bis [5:95] sowie abschließend mittels Blitzchromatographie gereinigt (Gradient, $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hexan}$ (80:20) bis $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hexan}$ (90:10) bis zu Et_2O), um das Titelprodukt (0,118 g) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,33$, Et_2O .

b. 3(RS)-Phenylsulfonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = \emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S(O}_2\text{)}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 80 a wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 31 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradient, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [0:100] zu [2:98] zu [5:95]) das Titelprodukt (42%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 4,97$ und $6,17$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1), Durchflußmenge = 1,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 49,50; H, 5,93; N, 8,25

Gefunden: C, 49,70; H, 6,24; N, 7,67

Ausführungsbeispiel 81

3(RS)-[1-(Ethoxycarbonyl)cyclopent-1-yl]carbonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 1\text{-[CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)]cyclopent-1-yl}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 1-(Ethoxycarbonyl)cyclopentancarbonsäure.

Einer Lösung von Diethyl-1,1-cyclopentandicarboxylat (2,5 g, 11,68 mmol) in EtOH (10 ml) wurde tropfenweise über eine halbe Stunde hinweg eine Lösung von KOH (654 mg, 11,68 mmol) in EtOH (10 ml) zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur 96 h lang verrührt, unter Vakuum konzentriert und zwischen H_2O und EtOAc aufgeteilt. Die wäßrige Schicht wurde mit konzentrierter HCl gesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die EtOAc-Extrakte wurden gewaschen (Sole), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (1,73 g) in Gestalt eines klaren Öls zu ergeben.

b. 2(RS),3(SR)-[1-(Ethoxycarbonyl)cyclopent-1-yl]carbonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 1\text{-[CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)]cyclopent-1-yl}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 50 a mit den folgenden Verhältnissen der Reagenten gegenüber einem Äquivalent des gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 81 a hergestellten Produktes: HOBT (3,3 Äquivalente), DCC (1,65 Äquivalente), TEA (1,5 Äquivalente) sowie Material gemäß Herstellungsweise von Ausführungsbeispiel 61 a (1,0 Äquivalent) wie auch unter Weglassung der Zitronensäurewäsche wurde das Titelprodukt hergestellt und mittels Saugdruckchromatographie (Gradientenelution, $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hexan}$ [1:1] zu Et_2O) in 46%iger Ausbeute isoliert; TLC, $R_f = 0,47$, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$: C, 55,27; H, 7,34; N, 8,06

Gefunden: C, 54,74; H, 5,93; N, 7,88

c. 3(RS)-[1-(Ethoxycarbonyl)cyclopent-1-yl]carbonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 1\text{-[CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)]cyclopent-1-yl}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 81 b wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 33 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Aceton:Hexan [1:4]) das Titelprodukt (37%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 6,68$ und $8,31$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (70:30), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1,1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 53,44; H, 7,13; N, 7,80

Gefunden: C, 53,48; H, 6,97; N, 7,60

Ausführungsbeispiel 82

3(RS)-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)sulfonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 1\text{-Adamantyl}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S(O}_2\text{)}$, $n = 1$)

a. 1-Adamantan-sulfinylchlorid.

Aluminiumtrichlorid (40 g, 3 Mol) wurde langsam zu Thionylchlorid (200 ml, 2,7 Mol) zugesetzt, worauf das Gemisch auf -20°C gekühlt wurde. Sodann wurde portionsweise über 2 1/2 h hinweg Adamantan zugesetzt, worauf das resultierende Gemisch 1 h lang verrührt wurde und sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Nach dem Beseitigen des Thionylchlorids unter Vakuum

wurde der Rückstand mit CCl_4 verdünnt, und das Aluminiumtrichlorid wurde mit Eis und Wasser zersetzt. Die Schichten wurden separiert, und die organische Schicht wurde gewaschen (Sole), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde unter Vakuum (1 Torr, 133,3 Pascal) mit einer Vigreux-Säule destilliert, um das Produkt (28,8 g; Siedepunkt 118...128°C) als wachstartige Feststoff zu ergeben; TLC, $R_f = 0,6 \dots 0,4$, EtOAc:Hexan (15:85).

b. 2(RS),3(SR)-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)sulfonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 1\text{-Adamantyl}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S(O)}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 20a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 61a hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 82a hergestelltem Material zu reagieren, um die Titelverbindung zu liefern, die nach Reinigung mittels Saugdruck-Blitzchromatographie (Gradient, $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ [1:1] bis EtOAc) in 61%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,53$, MeOH: CHCl_3 (5:95).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,45 \text{H}_2\text{O}$: C, 55,22; H, 7,58

Gefunden: C, 55,05; H, 7,57

c. 2(RS),3(SR)-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)sulfonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 1\text{-Adamantyl}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S(O}_2\text{)}$, $n = 1$).

Einer Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 82b (277 mg, 0,515 mmol) in Aceton (25 ml) wurde unter Rückflußbedingungen tropfenweise über 1 h hinweg eine gesättigte Aceton-Lösung von KMnO_4 (60 ml) zugesetzt. Dieses Gemisch wurde 15 min lang unter Rückflußbedingungen verrührt, gekühlt, durch Celite® gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wurde mittels Blitzchromatographie ($\text{EtOAc}:\text{Et}_2\text{O}$ [4:6]) gereinigt, um das Titelprodukt (180 mg) als Feststoff zu ergeben; TLC, $R_f = 0,67$ und $0,70$, MeOH: CHCl_3 (1:9).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 54,43; N, 7,31; S, 7,62

Gefunden: C, 54,49; N, 7,33; S, 7,39

d. 3(RS)-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)sulfonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 1\text{-Adamantyl}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S(O}_2\text{)}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 82c wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 33c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Aceton:Hexan [15:85]) das Titelprodukt (40%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 6,27$ und $8,29$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 53,75; H, 7,04; N, 7,32

Gefunden: C, 53,91; H, 7,11; N, 6,97

Ausführungsbeispiel 83

3(RS)-[1-(Hydroxycarbonyl)cyclopent-1-yl]carbonyl-L- α -aminobutyryl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^3 = 1\text{-[HOC(O)]cyclopent-1-yl}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 14 wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 81c hergestelltes Material in das Titelprodukt überführt und in 79%iger Ausbeute isoliert; HPLC, $t_R = 3,74$ und $4,92$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (3:1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,35 \text{H}_2\text{O}$: C, 53,08; H, 6,62; N, 8,44

Gefunden: C, 53,04; H, 6,58; N, 8,16

Ausführungsbeispiel 84

3(RS)-(4-Methoxycarbonylphenyl)carbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-[CH}_3\text{OC(O)]}\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 4-Methoxycarbonylbenzencarbonsäure.

Konzentrierte Schwefelsäure (277,5 ml, 5,2 Mol) wurde tropfenweise über eine halbe Stunde hinweg einer verrührten Lösung von Chromium(VI)oxid (299,25 g, 2,99 Mol) und Wasser (925 ml) bei 0°C zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde tropfenweise über 1 h hinweg einer verrührten Lösung von Methyl-4-(hydroxymethyl)-benzoat (92,5 g, 0,564 Mol) und Aceton (4,6 l) bei 0°C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch durfte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde über Nacht verrührt. Der Überstand wurde dekantiert, bevor der schwarze teerähnliche Rückstand mit Aceton extrahiert wurde. Der dekantierte Überstand und die Aceton-Extrakte wurden zusammengefaßt und unter Vakuum konzentriert, um einen dunkelbraunen Rückstand zu ergeben, welcher mit kaltem Wasser (4 Liter) verrieben wurde. Der sich bildende Niederschlag wurde gesammelt, dreimal mit Wasser (1 Liter) gewaschen und getrocknet, um 94,6 g (94%) der Titelverbindung in Gestalt weißer Kristalle zu ergeben; Schmelzpunkt 218...221°C.

b. 2(RS),3(SR)-(4-Methoxycarbonylphenyl)carbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-[CH}_3\text{OC(O)]}\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

WSCI (10,27 g, 53,6 mmol) wurde einer verrührten Lösung aus einer gemäß Ausführungsbeispiel 3d hergestellten Verbindung (17,54 g, 47,8 mmol), dem Produkt von Ausführungsbeispiel 84a (8,6 g, 47,8 mmol), HOBT (12,86 g, 95,3 mmol) und trockenem THF (400 ml) bei 0°C unter Stickstoff zugesetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 0°C eine Stunde lang verrührt; sodann wurde ihm Gelegenheit gegeben, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, worauf es über Nacht verrührt wurde. Das THF wurde unter Vakuum entfernt, um einen öligen Rückstand zurückzulassen, welcher in EtOAc aufgelöst wurde. Die EtOAc-Lösung wurde gewaschen (1 N HCl, gesättigtes wäßriges NaHCO_3 und Sole), getrocknet (MgSO_4), gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um 24,45 g des rohen Produktes in Gestalt eines trockenen weißen Schaums zu ergeben. Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ [97:3]) erbrachte die Titelverbindung (79%); HPLC, $t_R = 4,62$ und $5,80$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (55:45); Durchflußmenge = 3,0 ml/min.

c. 3(RS)-(4-Methoxycarbonylphenyl)carbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-[CH}_3\text{OC(O)]}\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 84 b wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 31 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (CHCl₃:MeOH [98:2]) das Titelprodukt (69%) zu ergeben; HPLC, t_R = 4,51 und 6,82, Säule A, H₂O:CH₃CN (55:45), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₅H₃₂F₃N₃O₆ · 0,5 H₂O: C, 55,96; H, 6,19; N, 7,83

Gefunden: C, 55,90; H, 6,30; N, 7,93

d. 3(RS)-(4-Methoxycarbonylphenyl)carbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = 4-(CH₃OCO)Ø, R⁴ = H, A = CO, n = 1).

Ein bevorzugtes Verfahren unter Anwendung der von D. B. Dess und J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **48**, 4155-4156 (1983) beschriebenen Oxidation zur Herstellung der Titelverbindung verläuft folgendermaßen: Einer verrührten Lösung von Dess-Martin-Periodinan (6,76 g, 15,96 mmol) und einem nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 84 b hergestelltem Produkt (6,49 g, 12,25 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (80 ml) unter Stickstoff wurde TFA (1,82 g, 1,23 ml, 15,96 mmol) zugesetzt. Nach dem Verrühren des Reaktionsgemisches bei Raumtemperatur über Nacht wurde Et₂O (30 ml) zugesetzt, worauf das Gemisch in eine wäßrige Lösung von gesättigtem NaHCO₃ und Na₂S₂O₃ (17,63 g, 111,51 mmol) geschüttet wurde. Nach 15minütigem Verrühren wurde die organische Schicht separiert, gewaschen (gesättigtes NaHCO₃, Sole), getrocknet (Na₂SO₄), gefiltert und konzentriert, um das Titelprodukt in Gestalt eines weißen Schaumes zu ergeben (6,42 g, 99,4%); TLC, R_f = 0,67 und 0,76; MeOH:CHCl₃ (3:97); HPLC, t_R = 4,64 und 6,84, Säule A, H₂O:CH₃CN (60:40), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Ausführungsbeispiel 85

3(RS)-(4-Hydroxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L-phenylalanyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = ØCH₂, R³ = 4-[HOC(O)]Ø, R⁴ = H, A = NHCO, n = 1)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 14 wurde gemäß Methode von Ausführungsbeispiel 76 f hergestelltes Material in das Titelprodukt umgewandelt und mittels Blitzchromatographie isoliert (Gradient, MeOH:CH₂Cl [4:96] bis [10:90]) in 48%iger Ausbeute; HPLC, t_R = 5,52 und 8,12, Säule A, CH₃CN:H₂O (35:65), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₈H₃₁F₃N₄O₆ · H₂O: C, 56,56; H, 5,59; N, 9,42

Gefunden: C, 56,58; H, 5,59; N, 9,22

Ausführungsbeispiel 86

3(RS)-(4-Methoxycarbonylphenyl)methoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 4-[CH₃OC(O)]ØCH₂-, R⁴ = H, A = OCO, n = 1)

a. (4-Methoxycarbonylphenyl)methyl 4-nitrophenylcarbonat.

Nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 7 a, jedoch unter Weglassung der pH-7,0-Wäsche, wurde Methyl-4-hydroxymethylbenzoat in die Titelverbindung überführt, welche durch Verreiben mit Hexan isoliert, mit Hexanen:EtOAc (1:1) gewaschen und unter Vakuum getrocknet wurde, um eine 50%ige Ausbeute zu erbringen; TLC, R_f = 0,75, EtOAc:Hexan (1:1).

b. 2(RS),3(SR)-(4-Methoxycarbonylphenyl)methoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 4-[CH₃OC(O)]ØCH₂-, R⁴ = H, A = OCO, n = 1).

Nach dem Verfahren von Ausführungsbeispiel 7 b wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3 d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit dem Produkt von Ausführungsbeispiel 86 a zu reagieren, um die Titelverbindung zu liefern, welche nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Aceton:Hexan [2:3]) in 48%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, R_f = 0,63 und 0,68, MeOH:CHCl₃ (1:9).

Analyse berechnet für:

C₂₆H₃₆F₃N₃O₇: C, 55,81; H, 6,48; N, 7,51

Gefunden: C, 55,54; H, 6,39; N, 7,29

c. 3(RS)-(4-Methoxycarbonylphenyl)methoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 4-CH₃OC(O)OCH₂-, R⁴ = H, A = OCO, n = 1).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 86 b wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 33 c oxidiert, um nach Reinigung mittels präparativer TLC (EtOAc:Et₂O [3:2]) das Titelprodukt (10%) zu ergeben; HPLC, t_R = 4,32 und 6,44, H₂O:CH₃CH (1:1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₆H₃₄F₃N₃O₇ · 0,65 H₂O: C, 54,86; H, 6,25; N, 7,38

Gefunden: C, 54,87; H, 6,25; N, 7,05

Ausführungsbeispiel 87

3(RS)-[E-3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-1-oxoprop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = E-4-[CH₃CH₂O-C(O)]-ØCH = CH, R⁴ = H, A = CO, n = 1)

a. Ethyl-4-formylbenzoat.

Ein Gemisch aus 4-Formylbenzoesäure (25 g), konzentrierter Schwefelsäure (2 ml) und EtOH (19,5 ml) wurde 5 Tage lang in 100 ml 1,2-Dichlorethan unter Rückflußbedingungen mäßig erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgestreift und dem Rückstand Et₂O zugesetzt. Die Et₂O-Lösung wurde gewaschen (gesättigtes wäßriges NaHCO₃), getrocknet (Na₂SO₄), gefiltert und eingedampft. Die Kolben-zu-Kolben-Destillation erbrachte 20,1 g (68%) des Titelesters in Gestalt einer klaren Flüssigkeit, Siedepunkt 145...150 °C (2900 Pascal, 22 Torr).

b. E-(4-Ethoxycarbonyl)benzenpropensäure.

Ein Gemisch aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 87 a (8,9 g), Malonsäure (10,4 g) und Piperidin (1 ml) in 25 ml Pyridin wurde auf einem Dampfbad 3 h lang erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und dem Aufschlännen des Rückstands in 200 ml Wasser wurde der pH-Wert mit Essigsäure auf 6 eingestellt. Der Niederschlag wurde gesammelt und luftgetrocknet. Die Kristallisation des Materials aus EtOH ergab 10,1 g (92%) der Titelsäure in Gestalt glitzernder weißer Kristalle, Schmelzpunkt 220,5...221 °C.

c. 2(RS),3(SR)-[E-3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-1-oxoprop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = \text{E}-[4-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})]\text{CH}=\text{CH}$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$). Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 32 a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3 d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit dem Produkt von Ausführungsbeispiel 87 b zu reagieren, um die Titelverbindung zu ergeben, welche in 88%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,14$ und $0,18$, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5:95).

d. 3(RS)-[E-3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-1-oxoprop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = \text{E}-[4-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})]\text{CH}=\text{CH}$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$). Das Produkt von Ausführungsbeispiel 87 c wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [2:98]) das Titelprodukt (65%) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,23$, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5:95).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$: C, 59,25; H, 6,39; N, 7,40

Gefunden: C, 59,14; H, 6,75; N, 7,21

Ausführungsbeispiel 88

3(RS)-(2-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 2-[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})]\text{CH}=\text{CH}$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{NHCO}$, $n = 1$).

a. 2(RS),3(SR)-(2-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 2-[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})]\text{CH}=\text{CH}$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{NHCO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 15 a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3 d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit Ethyl-2-isocyanatobenzoat zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, welche nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{EtOAc}:\text{Hexan}$ [60:40]) in 66%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,48$ und $0,57$, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (5:95).

b. 3(RS)-(2-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = 2-[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}]\text{CH}=\text{CH}$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{NHCO}$, $n = 1$).

Hierbei erfolgte eine Modifikation der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 54 b unter Verwendung der angegebenen Verhältnisse des Produkts von Ausführungsbeispiel 88 a (1 Äquivalent), Oxalylchlorid (2 Äquivalente), DMSO (4 Äquivalente), wobei das Reaktionsgemisch für das Zusetzen dieser oben genannten Zusatzstoffe auf -45°C gekühlt und für das Zusetzen des Triethylamins (anstelle von Diisopropylethylamin) auf -20°C angewärmt wurde. Die Aufarbeitung umfaßte ein Waschen (1 N HCl, gesättigtes wäßriges NaHCO_3 , 10%iger wäßriges NaOCl , Sole). Das Titelprodukt wurde nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}:\text{Hexan}$ [4:1]) in 74%iger Ausbeute gewonnen; HPLC, $t_R = 6,95$ und $10,46$, Säule A, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (35:65), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$: C, 54,78; H, 6,45; N, 9,83

Gefunden: C, 54,73; H, 6,34; N, 9,51

Ausführungsbeispiel 89

3(RS)-4-[(4-Nitrophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[(4-\text{NO}_2)\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO}]\text{CH}=\text{CH}$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

4-Nitrobenzonsulfonamid (0,196 g, 0,97 mmol) wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur einer verrührten Lösung aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 79 (0,5 g, 0,97 mmol), DMAP (0,12 g, 0,97 mmol) DCC (0,22 g, 0,97 mmol) und trockenem CH_2Cl_2 (30 ml) zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur verrührt und gefiltert. Das Filtrat wurde gewaschen (1 N HCl), getrocknet (MgSO_4), gefiltert und unter Vakuum zu einem gelben Rückstand konzentriert, welcher mittels Blitzchromatographie ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{AcOH}$ [90:9:8:0,2]) gereinigt wurde, um 0,29 g (43%) der Titelverbindung in Form von weißem Pulver zu ergeben; HPLC, $t_R = 4,26$ und $8,42$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (4:1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 50,34; H, 5,06; N, 9,78

Gefunden: C, 50,03; H, 4,92; N, 9,43

Ausführungsbeispiel 90

3(RS)-Phenylmethoxycarbonyl-L-glutamyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid-phenylmethylester (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = -(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{OCO}$, $n = 1$).

a. 2(RS),3(SR)-Phenylmethoxycarbonyl-L-glutamyl-N-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{OCO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 84 b wurde CBZ-Glutaminsäure-Gamma-Benzylester Gelegenheit gegeben, mit gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 2 b hergestelltem Material zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradienteneluierung, Hexan: Et_2O [1:3] bis Et_2O) in 64%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,61$, Et_2O .

b. 3(RS)-Phenylmethoxycarbonyl-L-glutamyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid-phenylmethylester (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{OCO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 90 a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 54 b oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradient, Hexan: Et_2O [2:8] bis [1:9]) das Titelprodukt (30%) zu ergeben; HPLC, $t_R = 6,12$ und $8,48$, Säule A, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1), Durchflußmenge = 3,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: C, 56,78; H, 6,15; N, 6,41

Gefunden: C, 56,98; H, 5,74; N, 6,12

Ausführungsbeispiel 91

3S(oder R)-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)sulfonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 1-Adamantyl, R⁴ = H, A = S(O₂), n = 1)

a. 2(RS),3(SR)-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)sulfonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 1-Adamantyl, R⁴ = H, A = S(O), n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 20 a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 3 d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit Produkt von Ausführungsbeispiel 82 a zu reagieren, um die Titelverbindung zu liefern, welche mittels Blitzchromatographie (EtOAc:Et₂O [2:3]) isoliert wurde; TLC, R_f = 0,75, MeOH:CHCl₃ (1:9).

b. 2(RS),3(SR)-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)sulfonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 1-Adamantyl, R⁴ = H, A = S(O₂), n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 82 c wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 91 a in die Titelverbindung überführt und nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (EtOAc:Hexan [3:2]) in 60%iger Ausbeute isoliert; TLC, R_f = 0,29 und 0,35, EtOAc:Hexan (1:1).

Analyse berechnet für:

C₂₆H₄₂F₃N₃O₅ · 2,5 H₂O: C, 51,13; H, 7,75; N, 6,88

Gefunden: C, 51,12; H, 7,03; N, 6,40

c. 3S(oder R)-Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)sulfonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 1-Adamantyl, R⁴ = H, A = S(O₂), n = 1).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 91 b wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 33 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (EtOAc:Hexan [1:1]) das Titelprodukt (57%) als ein im wesentlichen reines Isomer zu erbringen; HPLC, t_R = 3,01, Säule A, H₂O:CH₃CN (45:55), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₆H₄₀F₃N₃O₅ · 0,4 H₂O: C, 54,70; H, 7,20

Gefunden: C, 54,89; H, 7,17

Ausführungsbeispiel 92

3(RS)-(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L-phenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = Ø, R³ = 4-[CH₃CH₂O-C(O)]Ø, R⁴ = H, A = NHCO, n = 1)

a. 2(RS),3(SR)-Phenylmethoxycarbonyl-L-phenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = Ø, R³ = ØCH₂-, R⁴ = H, A = OCO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 50 a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 76 b hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit CBZ-L-Phenylglycin zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (MeOH:CH₂Cl₂ [5:95]) das Titelprodukt (95%) zu erbringen; TLC, R_f = 0,13 und 0,19, MeOH:CH₂Cl₂ (5:95).

b. 2(RS),3(SR)-L-Phenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel IV b, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = Ø, R⁴ = H, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 2 b wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 92 a hergestelltes Material in 100%iger Ausbeute in das Titelprodukt überführt.

c. 2(RS),3(SR)-(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L-phenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = Ø, R³ = 4-[CH₃CH₂-OC(O)]Ø, R⁴ = H, A = NHCO, n = 1).

Gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 92 b hergestelltem Material wurde Gelegenheit gegeben, nach Methode von Ausführungsbeispiel 15 a mit Ethyl-4-isocyanatobenzoat zu reagieren, um das Titelprodukt (86%) zu liefern; TLC, R_f = 0,24 und 0,27, MeOH: Et₂O (1:99).

d. 3(RS)-(4-Ethoxycarbonylphenyl)aminocarbonyl-L-phenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = Ø, R³ = 4-[CH₃CH₂OC(O)]Ø, R⁴ = H, A = NHCO, n = 1).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 92 c wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 31 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradient, Et₂O bis CH₃CN:Et₂O (1:99)) das Titelprodukt [82%] zu ergeben; HPLC, t_R = 8,88 und 10,82, Säule A, CH₃CN:H₂O (45:55); Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₉H₃₃F₃N₄O₆ · 0,64 H₂O: C, 56,77; H, 5,80; N, 8,75

Gefunden: C, 56,62; H, 5,78; N, 8,78

Ausführungsbeispiel 93

3(RS)-Phenylmethoxycarbonyl-L-[5-(phenylsulfonylamino)glutamyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = ØS(O₂)NHC(O)(CH₂)₂, R³ = ØCH₂-, R⁴ = H, A = OCO, n = 1)

a. 3(RS)-Phenylmethoxycarbonyl-L-glutamyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = HOCO(CH₂)₂, R³ = ØCH₂-, R⁴ = H, A = OCO, n = 1).

Gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 90 b hergestelltes Material wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 14 in das Titelprodukt umgewandelt; TLC, R_f = 0,27, MeOH:CHCl₃:AcOH (2,5:95:0,1).

b. 3(RS)-Phenylmethoxycarbonyl-L-[5-(phenylsulfonylamino)-glytamyl]-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = ØS(O₂)NHC(O)(CH₂)₂, R³ = ØCH₂-, R⁴ = H, A = OCO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 77 b wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 93 a hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit Benzensulfonamid zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradient, MeOH:Et₂O [2,5:97,5] bis [5:95]) das Titelprodukt (40%) zu ergeben; HPLC, t_R = 7,38 und 10,35, Säule A, H₂O:CH₃CN (65:35), Durchflußmenge = 2,5 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₃₀H₃₅F₃N₄O₆S · 1,5 H₂O: C, 51,79; H, 5,51; N, 8,19

Gefunden: C, 51,70; H, 5,24; N, 7,89

Ausführungsbeispiel 94

3(RS)-[4-(Phenylsulfonylaminocarbonyl)-phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[\text{O}(\text{S}(\text{O}_2)\text{NH}-\text{C}(\text{O}))\text{O}]$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 89 wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 79 hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit Benzonsulfonamid zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{EtOAc}:\text{Et}_2\text{O}:\text{AcOH}$ [25:74,9:0,1]) das Titelprodukt (33%) zu ergeben; HPLC, $t_R = 3,71$ und $5,65$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (3:1); Durchflußmenge = $2,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: C, 53,36; H, 5,59; N, 8,29

Gefunden: C, 53,75; H, 5,64; N, 7,72

Ausführungsbeispiel 95

3(RS)-[4-[(Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[(4-\text{Br})\text{S}(\text{O}_2)\text{NHC}(\text{O}))\text{O}]$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 4-Bromobenzonsulfonamid.

Nach dem Verfahren von Ausführungsbeispiel 77 a wurde 4-Bromobenzonsulfonylchlorid ($10,0\text{ g}$, $39,6\text{ mmol}$) in das Titelprodukt umgewandelt und in Gestalt weißer Kristalle ($8,45\text{ g}$, 92%) gewonnen; Schmelzpunkt $163\text{...}165^\circ\text{C}$.

b. 3(RS)-[4-[(Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]-phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[(4-\text{Br})\text{S}(\text{O}_2)\text{NHC}(\text{O}))\text{O}]$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 89 wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 79 hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit dem Produkt von Ausführungsbeispiel 95 a zu reagieren, um nach Reinigung mittels Rekristallisation aus Hexan/ Et_2O das Titelprodukt (50%) zu gewinnen; HPLC, $t_R = 5,25$ und $7,84$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (77,5:22,5), Durchflußmenge = $2,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 48,36; H, 4,80; N, 7,52

Gefunden: C, 48,61; H, 4,89; N, 7,18

Ausführungsbeispiel 96

3(RS)-4-(1-Naphthylsulfonylamino)-1,4-dioxobutyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 1\text{-Naphthyl-S}(\text{O}_2)\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 89 wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 14 hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit 1-Naphthalensulfonamid zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ [5:95]) das Titelprodukt (46%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 4,09$ und $6,57$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (60:40), Durchflußmenge = $2,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 54,29; H, 5,77; N, 8,44

Gefunden: C, 54,33; H, 6,01; N, 8,09

Ausführungsbeispiel 97

3(RS)-[2-(4-Aminocarbonylphenoxy)-1-oxoethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[\text{H}_2\text{NC}(\text{O})]\text{OCH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 4-Aminocarbonylphenoxyessigsäuremethylester.

Ein Gemisch aus p-Hydroxybenzamid ($3,43\text{ g}$), Methylbromoacetat ($2,37\text{ ml}$) und K_2CO_3 ($3,45\text{ g}$) wurde 12 h lang in 25 ml DMF verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (150 ml) verdünnt; der Feststoff wurde gefiltert, mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet. Kristallisation aus Ethanol ergab $3,3\text{ g}$ (63%) der Titelverbindung in Gestalt weißer Kristalle.

b. 4-Aminocarbonylphenessigsäure.

Ein Gemisch des Produktes von Ausführungsbeispiel 97 a ($3,3\text{ g}$) in $0,5\text{ N NaOH}$ (30 ml) wurde 3 h lang verrührt. Die Lösung wurde gefiltert, und das Filtrat wurde mit 1 N HCl sauer ($\text{pH } 1$) gemacht. Der Feststoff wurde gefiltert und luftgetrocknet, um $3,0\text{ g}$ (97%) der Titelsäure in Gestalt eines weißen Pulvers zu erbringen; Schmelzpunkt $255\text{...}256^\circ\text{C}$.

c. 2(RS),3(SR)-[2-(4-Aminocarbonylphenoxy)-1-oxoethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[\text{H}_2\text{NC}(\text{O})]\text{OCH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 32 a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 5 d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 97 b hergestelltem Material zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, die in 33% iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,27$ und $0,31$, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:9).

d. 3(RS)-[2-(4-Aminocarbonylphenoxy)-1-oxoethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[\text{H}_2\text{NC}(\text{O})]\text{OCH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 97 c wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [4:96]) das Titelprodukt (35%) zu ergeben; TLC, $R_f = 0,37$, $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (1:9).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 52,72; H, 6,37; N, 9,83

Gefunden: C, 52,78; H, 6,03; N, 9,65

Ausführungsbeispiel 98

3(RS)-(4-Hydroxycarbonylphenyl)methoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 4-[HOC(O)]CH₂, R⁴ = H, A = OCO, n = 1)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 14 wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 86c hergestelltes Material in das Titelprodukt umgewandelt und vermittels präparativer TLC (MeOH:CHCl₃ [15:85]) in 45%iger Ausbeute isoliert; HPLC, t_R = 2,27 und 3,02, Säule A, H₂O:CH₃CN (60:40), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₅H₃₂N₃O₇ · 2 H₂O: C, 51,91; H, 6,26; N, 7,25

Gefunden: C, 51,75; H, 5,63; N, 7,15

Ausführungsbeispiel 99

3(RS)-[4-[4-(2-Amino-2-oxoethyl)phenoxy]-1-oxobutyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 4-[H₂NC(O)CH₂]O(CH₂)₃, R⁴ = H, A = CO, n = 1)

a. 4-(4-Aminocarbonylphenoxy)butansäureethylester.

Ein Gemisch aus p-Hydroxyphenylacetamid (3,8 g), Ethyl-4-bromobutyrat (3,6 ml) und K₂CO₃ (3,45 g) wurde 12 h lang in DMF (30 ml) verrührt. Das Gemisch wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt; der Feststoff wurde gefiltert und luftgetrocknet.

Kristallisation des Feststoffes aus Ethanol ergab 4 g (60%) der Titelverbindung in Gestalt weißer Kristalle; Schmelzpunkt 144,5...145,5°C.

b. 4-(4-Aminocarbonylphenoxy)butansäure.

Ein Gemisch des Produktes von Ausführungsbeispiel 99a (3,97 g) in 1 N NaOH (20 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur verrührt. Die Lösung wurde gefiltert und mit 1 N HCl azidisch gemacht. Der Feststoff wurde gefiltert und unter hohem Vakuum getrocknet, um 3 g (82%) der Titelverbindung in Gestalt eines weißen Pulvers zu ergeben; Schmelzpunkt 162,5...164°C.

c. 2(RS),3(SR)-[4-[4-(2-Amino-2-oxoethyl)phenoxy]-1-oxobutyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 4-[H₂NC(O)CH₂]O(CH₂)₃, R⁴ = H, A = CO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 32a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 5d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit dem Produkt von Ausführungsbeispiel 99b zu reagieren, um die Titelverbindung zu ergeben, welche in 71%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, R_f = 0,28 und 0,31, MeOH:CHCl₃ (1:9).

d. 3(RS)-[4-(2-Amino-2-oxoethyl)phenoxy]-1-oxobutyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 4-[H₂NC(O)CH₂]O(CH₂)₃, R⁴ = H, A = CO, n = 1).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 99c wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 61c oxidiert, um nach Reinigung vermittels Blitzchromatographie (MeOH:CH₂Cl₂ [4:96]) das Titelprodukt (32%) zu ergeben; HPLC, t_R = 2,11 und 3,01, Säule B, H₂O:CH₃CN:THF:TFA (55:35:15:0,1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₈H₃₉F₃N₄O₆ · 5 H₂O: C, 56,65; H, 6,79; N, 9,43

Gefunden: C, 56,83; H, 6,98; N, 9,24

Ausführungsbeispiel 100

3(RS)-E-[3-(4-Hydroxycarbonylphenyl)-1-oxoprop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = E-4-[HOC(O)]CH=CH-, R⁴ = H, A = CO, n = 1)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 14 wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 87d hergestelltes Material in 88%iger Ausbeute in das Titelprodukt umgewandelt; HPLC, t_R = 2,6 und 3,4, Säule B, H₂O:CH₃CN:THF:TFA (55:35:15:0,1), Durchflußmenge = 1,5 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₆H₃₂F₃N₃O₆ · 0,35 H₂O: C, 57,21; H, 6,03; N, 7,96

Gefunden: C, 57,40; H, 6,40; N, 7,38

Ausführungsbeispiel 101

3(RS)-[2-(4-Ethoxycarbonylphenoxy)-1-oxoethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 4-[CH₃CH₂OC(O)]OCH₂, R⁴ = H, A = CO, n = 1)

a. Ethyl 4-[2-Oxo-2-(phenylmethoxy)ethoxy]benzoat.

Ein Gemisch aus Ethyl-p-hydroxybenzoat (4,98 g), Benzylbromoacetat (4,75 ml) und K₂CO₃ (4,14 ml) wurde 15 h lang in 30 ml DMF verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt (200 ml) und mit einem 1:1 Ether:Hexan-Gemisch extrahiert. Die zusammengefaßten organischen Extrakte wurden gewaschen (Wasser, Sole), getrocknet (Na₂SO₄), gefiltert und eingedampft, um 9,3 g (99%) der Titelverbindung in Gestalt eines schweren Öls zu hinterlassen; TLC, R_f = 0,71, Et₂O:Hexan (1:1).

b. Ethyl 4-(2-hydroxy-2-oxoethoxy)benzoat.

Eine Lösung des Produktes von Ausführungsbeispiel 101a (2,0 g) in EtOH (50 ml) wurde bei 170 000 Pascal (10 psi) unter Einsatz von 10%igem Pd/C (200 mg) hydriert. Nach 20 min war die Reaktion abgeschlossen, und das Reaktionsgemisch wurde durch ein Celite®-Kissen gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde aus Methyl-tert-butyl-Ether/Hexan kristallisiert und erbrachte 900 mg (63%) der Titelverbindung in Gestalt feiner weißer Nadeln; Schmelzpunkt 129...130°C.

c. 2(RS),3(SR)-[2-(4-Ethoxycarbonylphenoxy)-1-oxoethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = (CH₃)₂CH-, R³ = 4-[CH₃CH₂OC(O)]OCH₂, R⁴ = H, A = CO, n = 1).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 32a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 5d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit dem Produkt von Ausführungsbeispiel 101b zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, die in 92%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, R_f = 0,47 und 0,53, MeOH:CH₂Cl₂ (1:9).

d. 3(RS)-[2-(4-Ethoxycarbonylphenoxy)-1-oxoethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-}[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})]\text{-}\emptyset\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 101 c wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (MeOH:CH₂Cl₂ [2:98]) das Titelprodukt (41 %) zu erbringen; TLC, $R_f = 0,37$, MeOH:CHCl₃ (1:9).

Analyse berechnet für:

C₂₇H₃₆F₃N₃O₇: C, 56,74; H, 6,35; N, 7,35
Gefunden: C, 56,40; H, 6,50; N, 7,12

Ausführungsbeispiel 102

3(RS)-[3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-1-oxopropyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-}[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})]\text{-}\emptyset(\text{CH}_2)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 4-Ethoxycarbonylbenzenpropansäure.

Eine Lösung von 4-Carboxybenzoesäure (4,9 g) in EtOH (120 ml) wurde über 5%igem Rh/C (485 mg) bei atmosphärischem Druck 21 h lang hydriert. Die Lösung wurde gefiltert und abgestreift. Der Rückstand wurde aus Cyclohexan kristallisiert, um 2,23 g (46 %) der Titelverbindung in Gestalt weißer Kristalle zu erbringen; Schmelzpunkt 108,5...110,5°C.

b. 2(RS),3(SR)-[3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-1-oxopropyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-}[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})]\text{-}\emptyset(\text{CH}_2)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 32 a wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 5 d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit dem Produkt von Ausführungsbeispiel 102 a zu reagieren, um die Titelverbindung zu produzieren, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (MeOH:CH₂Cl₂ [4:96]) in 83%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,33$ und $0,38$, MeOH:CH₂Cl₂ (5:95).

c. 3(RS)-[3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-1-oxopropyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-}[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})]\text{-}\emptyset(\text{CH}_2)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 102 b wurde nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 84 d oxidiert, um das Titelprodukt (97 %) zu erbringen.

Analyse berechnet für:

C₂₈H₃₈F₃N₃O₆ · 0,65 H₂O: C, 57,85; H, 6,81; N, 7,23
Gefunden: C, 57,89; H, 6,83; N, 6,98

Ausführungsbeispiel 103

3(RS)-4-Hydroxybenzoyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-}(\text{HO})\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 2(RS),3(SR)-4-Hydroxybenzoyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-}(\text{HO})\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 84 b wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 5 d hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit 4-Hydroxybenzoesäure zu reagieren, um die Titelverbindung zu erbringen, die nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (EtOAc:Et₂O [15:85]) in 65%iger Ausbeute isoliert wurde; TLC, $R_f = 0,43$, EtOAc:Et₂O (15:85).

Analyse berechnet für:

C₂₃H₃₂F₃N₃O₅ · 0,6 H₂O: C, 55,43; H, 6,71; N, 8,43
Gefunden: C, 55,76; H, 6,62; N, 8,03

b. 3(RS)-4-Hydroxybenzoyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-}(\text{HO})\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 103 a wurde nach der Methode von Ausführungsbeispiel 33 c sowie mit der nachstehenden modifizierten Aufarbeitung oxidiert: Der rohe Rückstand wurde in MeOH aufgelöst und mit wässrigem K₂CO₃ (5 ml) 16 h lang bei Raumtemperatur verrührt. Nachdem das Gemisch unter Vakuum teilweise konzentriert worden war, wurde es mit konzentrierter HCl gesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die EtOAc-Lösung wurde gewaschen (Sole), getrocknet (Na₂SO₄), gefiltert und zu einem Rückstand konzentriert, welcher mittels Blitzchromatographie (EtOAc:Et₂O [1:9]) gereinigt wurde, um die Titelverbindung in 38%iger Ausbeute zu erbringen; HPLC, $t_R = 3,54$ und $4,92$, Säule A, CH₃CN:H₂O (35:65), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₂₃H₃₀F₃N₃O₅ · 1,2 H₂O: C, 54,47; H, 6,44; N, 6,29
Gefunden: C, 54,83; H, 6,49; N, 7,89

Ausführungsbeispiel 104

3(RS)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R^3 = 4\text{-}[(4\text{-Cl})\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})]\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 77 b wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 79 hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit 4-Chlorbenzoesulfonamid zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (MeOH:CH₂Cl₂ [3:97]) das Titelprodukt (66 %) zu erbringen; HPLC, $t_R = 4,26$ und $6,07$, Säule A, H₂O:CH₃CN:THF:TFA (55:35:15:0,1).

Analyse berechnet für:

C₃₀H₃₄ClF₃N₄O₇S · 0,9 H₂O: C, 51,23; H, 5,13; N, 7,60
Gefunden: C, 51,23; H, 5,11; N, 7,69

Ausführungsbeispiel 105

3(RS)-[3-(4-Hydroxycarbonylphenyl)-1-oxopropyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[\text{HOC}(\text{O})]\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 14 gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 102 c hergestelltes Material in 81%iger Ausbeute in das Titelprodukt umgewandelt; HPLC, $t_R = 2,6$ und $3,4$ Säule B, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}:\text{TFA}$ (55:35:15:0,1).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$: C, 57,66; H, 6,33; N, 7,76

Gefunden: C, 56,98; H, 6,49; N, 7,35

Ausführungsbeispiel 106

3(RS)-[3-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]-phenyl]-1-oxopropyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[(4-\text{Cl})\text{S}(\text{O}_2)\text{NHC}(\text{O})]\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 77 b wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 105 hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit 4-Chlorobenzensulfonamid zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [5:95]) das Titelprodukt (90%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 3,96$ und $5,73$, Säule B, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}:\text{TFA}$ (55:35:15:0,1), Durchflußmenge = $3,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$: C, 51,33; H, 5,59; N, 7,51

Gefunden: C, 51,72; H, 5,40; N, 7,24

Ausführungsbeispiel 107

3(RS)-E-[3-[4-[(Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]-phenyl]-1-oxoprop-2-enyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = \text{E}-4-[(4-\text{Cl})\text{S}(\text{O}_2)\text{NHC}(\text{O})]\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 77 b wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 100 hergestelltem Material Gelegenheit gegeben, mit 4-Chlorobenzensulfonamid zu reagieren, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [5:95]) das Titelprodukt (97%) zu erbringen; HPLC, $t_R = 4,73$ und $6,68$, Säule B, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}:\text{TFA}$ (55:35:15:0,1), Durchflußmenge = $3,0\text{ ml/min}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$: C, 51,67; H, 5,33; N, 7,53

Gefunden: C, 51,72; H, 5,40; N, 7,24

Ausführungsbeispiel 108

3(RS)-[1-[4-[(4-Bromophenyl)sulfonyl][phenylmethyl]aminocarbonyl]phenyl]-1-oxomethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[(\text{Br})\text{S}(\text{O}_2)\text{NHC}(\text{O})]\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$)

a. 4-Bromo-N-(phenylmethyl)benzonsulfonamid.

4-Bromobenzensulfonylchlorid (14,05 g, 55 mmol) wurde einer verrührten Lösung von Benzylamin (5,36 g, 50 mmol) und Pyridin (400 ml) unter Stickstoff bei Raumtemperatur zugesetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 1 h lang verrührt, sodann wurde es auf Eis/Wasser (800 ml) gegossen, um einen gelben Niederschlag zu bilden, welcher gefiltert und aus EtOH/Wasser rekristallisiert wurde, um 9,44 g (53%) der Titelverbindung als weißliche Nadeln, Schmelzpunkt $116 \dots 117^\circ\text{C}$, zu ergeben.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2\text{S}$: C, 47,87; H, 3,71; N, 4,29

Gefunden: C, 48,02; H, 3,78; N, 4,25

b. 1,1-Dimethylethyl-4-[(4-bromophenyl)sulfonyl][phenylmethyl]-aminocarbonyl]benzoat.

DMAP (1,81 g, 14,84 mmol) wurde einer verrührten Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 108 a (4,4 g, 13,49 mmol) und CH_2Cl_2 (150 ml) bei Raumtemperatur zugesetzt. Der resultierenden Lösung wurden nacheinander WSCDI (2,84 g, 14,84 mmol) und Terephthalsäure-Mono-t-butylester (3,0 g, 13,49 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht verrührt und unter Vakuum konzentriert, um einen Rückstand zu hinterlassen, welcher in EtOAc aufgelöst wurde. Die EtOAc-Lösung wurde gewaschen (20%ige wäßrige Zitronensäure-Lösung, Sole, Wasser), getrocknet (MgSO_4), gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um einen öligen Rückstand zu hinterlassen. Dieser Rückstand wurde in warmem EtOH aufgelöst und durfte dann abkühlen. Die sich bildenden weißen Kristalle wurden gefiltert, mit kaltem EtOH gewaschen und unter starkem Vakuum getrocknet, um 5,72 g (80%) der Titelverbindung in Gestalt weißer Kristalle zu ergeben; Schmelzpunkt $120 \dots 122^\circ\text{C}$.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5\text{S}$: C, 56,61; H, 4,56; N, 2,64

Gefunden: C, 56,84; H, 4,68; N, 2,60

c. 4-[(4-Bromophenyl)sulfonyl][phenylmethyl]aminocarbonyl]-benzoesäure.

Das Produkt von Ausführungsbeispiel 108 b (5,30 g, 10 mmol) wurde bei 0°C zu TFA (50 ml) zugesetzt und unmittelbar beim Zusetzen aufgelöst. Nach etwa 10 min bildete sich ein weißer Niederschlag; das Verrühren wurde eine halbe Stunde lang fortgesetzt, bevor das Gemisch gefiltert wurde. Der gesammelte Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und aus heißem absolutem EtOH rekristallisiert, um 4,0 g (84%) der Titelverbindung in Gestalt eines weißen Pulvers zu erbringen; Schmelzpunkt $193 \dots 194^\circ\text{C}$.

- d. 2(RS),3(SR)[1-[4-[[4-(Bromophenyl)sulfonyl]-[phenylmethyl]-aminocarbonyl]phenyl-1-oxomethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = 4-[(4-\text{Br})\text{S}(\text{O})_2]$ $[\text{OCH}_2]\text{-NCO}]_0$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

WSCDI (0,44 g, 2,3 mMol) wurde unter Stickstoff bei 0°C einer verrührten Lösung aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 108 c (1,0 g, 2,1 mMol), gemäß Ausführungsbeispiel 5 d hergestelltem Material (0,85 g, 2,3 mMol), HOBT (0,28 g, 2,1 mMol) und trockenem THF zugesetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 0°C 15 min lang verrührt; sodann durfte es sich auf Raumtemperatur erwärmen, worauf es 4 h lang verrührt wurde. Das THF wurde unter Vakuum abgeführt, um einen bräunlichen Rückstand zu hinterlassen, welcher in EtOAc aufgelöst wurde. Die EtOAc-Lösung wurde gewaschen (1 N HCl, gesättigtes NaHCO_3 , Sole), getrocknet (MgSO_4), gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um einen Rückstand (1,6 g) zu hinterlassen. Eine (1,27 g) Portion dieses Rückstandes wurde aus Methyl-t-butylether/Hexan rekristallisiert, um 0,64 g (49%ige Gesamtausbeute) der Titelverbindung als ein weißes Pulver zu ergeben; TLC, $R_f = 0,59$ und $0,64$, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (95:5); HPLC, $t_R = 14,34$ und $15,26$, Säule B, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}:\text{TFA}$ (55:35:15:0,1), Durchflußmenge = 3,0 ml/min.

- e. 3(RS)-[1-[4-[[4-(Bromophenyl)sulfonyl][phenylmethyl]aminocarbonyl]phenyl]-1-oxomethyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH-}$, $R^3 = 4-[(4-\text{Br})\text{S}(\text{O})_2]\text{N}(\text{CH}_2\text{O})\text{C}(\text{O})_0$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{CO}$, $n = 1$).

Eine Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 108 d (300 mg, 0,364 mMol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde einer verrührten Mischung aus einem Dess-Martin-Periodinan (1,54 g, 3,63 mMol) und trockenem CH_2Cl_2 (10 ml) unter Stickstoff bei Raumtemperatur zugesetzt. Dem resultierenden Gemisch wurde TFA (0,41 g, 3,63 mMol) zugesetzt; worauf sich das Gemisch unverzüglich aufklärte; 10 min danach wurde es wolkig. Sodann wurde über Nacht weiter verrührt, bevor EtOAc (50 ml) zugesetzt wurde, worauf das resultierende Gemisch in 4 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ enthaltendes gesättigtes wäßriges NaHCO_3 (100 ml) geschüttet wurde. Das Zweiphasengemisch wurde 10 min lang lebhaft verrührt. Die organische Schicht wurde separiert, gewaschen (gesättigtes NaHCO_3 [100 ml], Sole [100 ml]), getrocknet (MgSO_4), gefiltert, unter Vakuum konzentriert und unter starkem Vakuum getrocknet, um 0,24 g (80%) der Titelverbindung in Gestalt eines weißen Pulvers zu ergeben; TLC, $R_f = 0,62$ und $0,75$, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (95:5); HPLC, $t_R = 14,88$ und $21,56$, Säule B, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}:\text{TFA}$ (55:35:15:0,1), Durchflußmenge = 3,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 53,78; H, 4,94; N, 6,78

Gefunden: C, 53,84; H, 4,98; N, 6,45

Ausführungsbeispiel 109

- 3R(oder S)-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)sulfonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH-}$, $R^3 = 1\text{-Adamantyl}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{S}(\text{O}_2)$, $n = 1$)

Aus der in Ausführungsbeispiel 91 c beschriebenen Blitzchromatographie wurde die Titelverbindung als das andere im wesentlichen reine Isomer (84%) gewonnen; HPLC, $t_R = 3,89$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (45:55), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 54,57; H, 7,22; N, 7,34

Gefunden: C, 54,52; H, 7,15; N, 7,33

Ausführungsbeispiel 110

- 3S(oder R)-[4-(Phenylsulfonylaminocarbonyl)phenylaminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH-}$, $R^3 = 4-[\text{S}(\text{O}_2)\text{NHC}(\text{O})]_0$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{NHCO}$, $n = 1$)

Die zwei Diastereomere von Ausführungsbeispiel 58 wurden mittels MPLC auf einer LiChroprep® RP-8-Säule (Merck, Größe B40–63 μm) unter Verwendung von $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (50:50) als Eluent separiert. Die gesammelten Fraktionen wurden mittels HPLC analysiert, und die geeigneten Fraktionen wurden zusammengefaßt und lyophilisiert, um das Titelprodukt zu ergeben; HPLC, $t_R = 4,5$, Säule B, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}:\text{TFA}$ (55:35:15:0,1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Ausführungsbeispiel 111

- 3S(oder R)-Phenylmethoxycarbonyl-L-phenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{O}$, $R^3 = \text{OCH}_2\text{-}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 61 c wurde das nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 92 a hergestellte Produkt oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [1,5:98,5]) das Titelprodukt (80%) als ein im wesentlichen reines Isomer zu erbringen; TLC, $R_f = 0,26$, Pentan: $\text{MeOH}:\text{Et}_2\text{O}$ (25:1:99).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: C, 60,78; H, 5,67; N, 7,88

Gefunden: C, 60,64; H, 5,85; N, 7,96

Ausführungsbeispiel 112

- 3R(oder S)-Phenylmethoxycarbonyl-L-phenylglycyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{O}$, $R^3 = \text{OCH}_2\text{-}$, $R^4 = \text{H}$, $A = \text{OCO}$, $n = 1$)

Aus der in Ausführungsbeispiel 111 beschriebenen Blitzchromatographie wurde das Titelprodukt (83%) als das andere im wesentlichen reine Isomer gewonnen; TLC, $R_f = 0,30$, Pentan: $\text{MeOH}:\text{Et}_2\text{O}$ (25:1:99).

Analyse berechnet für:

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: C, 60,78; H, 5,67; N, 7,88

Gefunden: C, 59,43; H, 5,65; N, 7,48

Ausführungsbeispiel 113

3R(oder S)-[4-[(4-Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]-phenyl-carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[(4-\text{Br})\text{S}(\text{O}_2)\text{NHC}(\text{O})]\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)
Das Produkt von Ausführungsbeispiel 95 b (0,5 g, 0,7 mMol) wurde mittels MPLC auf einer LiChroprep® RP-8-Säule (Merck, Größe B40–63 μm) unter Einsatz von $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (60:40) als Eluent chromatographiert. Die gesammelten Fraktionen wurden vermittels HPLC bewertet, zusammengefaßt und lyophilisiert, um zwei Produkte zu ergeben. Das Titelprodukt (0,147 g) wurde als ein im wesentlichen reines Isomer gewonnen; HPLC, $t_R = 12,38$, Säule B, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}:\text{TFA}$ (55:35:15:0,1), Durchflußmenge = 3,0 ml/min.

Ausführungsbeispiel 114

3S(oder R)-[4-[(4-Bromophenyl)sulfonylaminocarbonyl]-phenyl-carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[(4-\text{Br})\text{S}(\text{O}_2)\text{NHC}(\text{O})]\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)
Bei dem anderen Produkt, welches in der in Ausführungsbeispiel 113 beschriebenen Trennung gewonnen wurde, handelte es sich um das Titelprodukt (0,065 g), welches als im wesentlichen reines Isomer gewonnen wurde; HPLC, $t_R = 8,44$, Säule B, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}:\text{TFA}$ (55:35:15:0,1), Durchflußmenge = 3,0 ml/min.

Ausführungsbeispiel 115

3S(oder R)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]-phenyl-carbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[(4-\text{Cl})\text{S}(\text{O}_2)\text{NHC}(\text{O})]\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)
Eine Portion von gemäß Vorgehensweise nach Ausführungsbeispiel 104 hergestelltem Material (544,8 mg) wurde in $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}$ (2,2 ml:3,3 ml:0,5 ml) aufgelöst und vermittels MPLC auf einer Lobar® Größe B LiChroprep® RP-8-Säule unter Verwendung von $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}:\text{TFA}$ (55:32,5:12,5:0,1) separiert. Nach Analyse vermittels HPLC wurden die passenden Fraktionen zusammengefaßt, unter Vakuum konzentriert und unter hohem Vakuum bei 43°C getrocknet, um die Titelverbindung (255 mg) als einen weißen amorphen Feststoff zu erbringen; HPLC, $t_R = 5,76$, Säule B, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}:\text{TFA}$ (55:32,5:12,5:0,1), Durchflußmenge = 3,0 ml/min.
Analyse berechnet für:
 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 1,3 \text{H}_2\text{O}$: C, 50,71; H, 5,19; N, 7,89
Gefunden: C, 50,88; H, 4,87; N, 7,70

Ausführungsbeispiel 116

3R(oder S)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]-phenyl]-carbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $R^3 = 4-[(4-\text{Cl})\text{S}(\text{O}_2)\text{NHC}(\text{O})]\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $n = 1$)
Eine Portion von gemäß Vorgehensweise nach Ausführungsbeispiel 104 hergestelltem Material (573,8 mg) wurde in $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$ (2 ml:3 ml) aufgelöst und vermittels MPLC auf einer Lobar® Größe B LiChroprep® RP-8-Säule unter Verwendung von $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ (41:59:0,1) als Eluent separiert. Nach Analyse vermittels HPLC wurden die passenden Fraktionen zusammengefaßt und lyophilisiert, um die Titelverbindung (51,8 mg) als ein im wesentlichen reines Isomer zu erbringen (99:1 durch HPLC); HPLC, $t_R = 8,8$, Säule B, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}:\text{TFA}$ (55:32,5:12,5:0,1), Durchflußmenge = 3,0 ml/min.

Ausführungsbeispiel 117

3S(oder R)-Phenylmethoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \emptyset\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{OCO}$, $n = 1$)
Eine Portion von gemäß Vorgehensweise nach Ausführungsbeispiel 11 hergestelltem Material (10 g, 0,02 Mol) wurde vermittels Blitzz chromatographie in ihre einzelnen und im wesentlichen optisch reinen Isomere getrennt, wobei die Chromatographie unter Verwendung von 1 kg Kieselgel und $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hexan}$ (80:20) vorgenommen wurde. Die Zusammenfassung der passenden Fraktionen erbrachte die Titelverbindung (3,17 g) als ein im wesentlichen reines Isomer; HPLC, $t_R = 5,65$, Säule A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (55:45), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.
Analyse berechnet für:
 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 55,47; H, 6,46; N, 8,08
Gefunden: C, 55,50; H, 6,77; N, 7,99

Ausführungsbeispiel 118

3R(oder S)-Phenylmethoxycarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = \emptyset\text{CH}_2$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{OCO}$, $n = 1$)
Die Zusammenfassung der geeigneten Fraktionen aus der in Ausführungsbeispiel 117 beschriebenen Trennung erbrachte die Titelverbindung (3,67 g) als das andere im wesentlichen reine Isomer.
Analyse berechnet für:
 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: C, 57,71; H, 6,46; N, 8,41
Gefunden: C, 57,61; H, 6,34; N, 7,96

Ausführungsbeispiel 119

3S(oder R)-[4-Carboxyphenyl]aminocarbonyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $R^3 = 4-(\text{HOOC})\emptyset$, $R^4 = \text{H}$, $\text{A} = \text{NHCO}$, $n = 1$)

Eine Portion von gemäß Vorgehensweise nach Ausführungsbeispiel 16 hergestelltem Material (500 mg) wurde mittels MPLC auf einer Lobar® Größe B LiChroprep® RP-8-Säule unter Verwendung von MeOH:H₂O (1:1) als Eluent separiert. Nach Analyse mittels HPLC wurden die passenden Fraktionen zusammengefaßt, um die Titelverbindung (150 mg) als ein im wesentlichen Isomer zu erbringen; HPLC, t_R = 6,58, Säule A, CH₃CN:H₂O (25:75), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Ausführungsbeispiel 120

(R oder S)-[4-(4-Carboxyphenyl)aminocarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = 4-(HOOC)Ø, R⁴ = H, A = NHCO, n = 1)

Durch Zusammenfassung der passenden Fraktionen aus der in Ausführungsbeispiel 119 beschriebenen Trennung wurde die Titelverbindung als ein hoch angereichertes Isomer (220 mg) in einem Verhältnis von 90,4:9,5 mit dem in Ausführungsbeispiel 119 beschriebenen Isomer gewonnen; HPLC, t_R = 11,09, Säule A, CH₃CN:H₂O (25:75), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Ausführungsbeispiel 121

(RS)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = 4-[(4-Cl)Ø-S(O₂)NHCO]Ø, R⁴ = H, A = CO, n = 1)

Ein bevorzugtes Verfahren zur Umwandlung des nach der Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 5 d hergestellten Materials in die Titelverbindung ist das folgende:

a. 1,1-Dimethylethyl 4-[(4-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]-benzoat.

Ein 5-Liter-Dreihals-Rundkolben wurde mit einem mechanischen Rührwerk und einem Stickstoffeinlaß ausgestattet. CH₂Cl₂ (2 l) wurde in den Reaktionskolben eingebracht, worauf Terephthalsäure-mono-t-butylester (127,5 g, 0,574 Mol), DMAP (70,06 g, 0,574 Mol) und 4-Chlorbenzensulfonamid (110,04 g, 0,574 Mol) in der genannten Reihenfolge zugesetzt wurden, wobei CH₂Cl₂ (400 ml) zum Herunterwaschen der Feststoffe verwendet wurde. WSCDI (110,10 g, 0,574 Mol) wurde portionsweise über 10 min hinweg zugesetzt, wobei CH₂Cl₂ (100 ml) zum Herunterwaschen des Feststoffes verwendet wurde. Nach Verrühren des Reaktionsgemisches über Nacht bei Raumtemperatur wurde dasselbe unter Vakuum bis zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die EtOAc-Lösung wurde gewaschen (20%ige wäßrige Zitronensäure, gesättigtes wäßriges NaHCO₃, Sole), getrocknet (Na₂SO₄) und unter Vakuum zu einem weißen Feststoff konzentriert. Nach dem Trocknen in einem Vakuum-Trockenschrank bei 50°C wurde das Titelprodukt (227 g, 100%) in einem hinreichend reinen Zustand gewonnen, um direkt für den nächsten Schritt weiterverwendet zu werden; TLC, R_f = 0,43, MeOH:CHCl₃ (15:85). (Weitere Reinigung war mittels Rekristallisation aus EtOH:Wasser möglich; Schmelzpunkt oberhalb von 300°C).

b. 4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]benzen-carbonsäure.

Ein 3-Liter-Dreihals-Rundkolben wurde mit einem mechanischen Rührwerk und einem CaCl₂-Trockenrohr ausgestattet. TFA (1300 g) wurde zugesetzt und auf 0°C gekühlt, worauf das Produkt von Ausführungsbeispiel 121 a (79,5 g, 0,20 Mol) zugesetzt wurde. Anfangs löste sich der Feststoff auf und ergab eine klare Lösung. Nach 10...15 min bildete sich ein starker Produkt-Niederschlag, und es wurde schwierig, das Reaktionsgemisch zu verrühren. Kräftiges Verrühren mit dem mechanischen Rührwerk war erforderlich, um die Reaktion zum Abschluß voranzutreiben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0...5°C 1 h lang verrührt, bevor es auf 1500 ml Eis/Wasser geschüttet und 2 h lang verrührt wurde. Der resultierende Feststoff wurde gefiltert und getrocknet. Der gewonnene weiße Feststoff (61,5 g, 91%) wurde aus 1600 ml absolutem EtOH/1600 ml H₂O rekristallisiert, um das Titelprodukt (54 g, 80%) in Gestalt weißer Nadeln zu erbringen; Schmelzpunkt = 286...288°C; TLC, R_f = 0,7, MeOH:CHCl₃:AcOH (10:90:1).

c. 2(RS),3(SR)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentyl)]-L-prolinamid (Formel VII b, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = 4-[(4-Cl)ØS(O₂)NHCO]Ø, R⁴ = H, A = CO, n = 1).

Ein 250-ml-Dreihals-Rundkolben wurde mit einem magnetischen Rührwerk und einem Stickstoffeinlaß versehen. Zu im Reaktionskolben befindlichem CH₂Cl₂ (125 ml) wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 121 b (5,45 g, 16,07 mMol), DMAP (1,96 g, 16,07 mMol) sowie gemäß Ausführungsbeispiel 5 d hergestelltes Material (6,20 g, 16,87 mMol) zugegeben, wobei CH₂Cl₂ (20 ml) zum Herunterwaschen der Feststoffe verwendet wurde; sodann wurde WSCDI (3,24 g, 16,87 mMol) zugesetzt, wobei CH₂Cl₂ (5 ml) zum Herunterwaschen des Feststoffes verwendet wurde. Nach fünfständigem Verrühren wurde das Reaktionsgemisch gewaschen (1 N HCl, gesättigtes wäßriges NaHCO₃, Sole), getrocknet (Na₂SO₄) und unter Vakuum konzentriert, um ein Rohprodukt (11,0 g, 100%) in Gestalt eines weißen Feststoffes zu erbringen. Eine Teilmenge dieses Rohproduktes (3,39 g) wurde in MeOH (40 ml) aufgelöst und mit Wasser (9 ml) verdünnt. Die resultierende Lösung wurde mit K₂CO₃ gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur verrührt. Nachdem der größte Teil des MeOH unter Vakuum entfernt worden war, wurde der Rückstand zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die EtOAc-Lösung wurde gewaschen (gesättigtes wäßriges NaHCO₃, Sole), getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert, um ein im wesentlichen reines Titelprodukt (3,13 g, 92%) zu erbringen; TLC, R_f = 0,38 und 0,46, MeOH:CHCl₃:AcOH (5:95:1); HPLC, t_R = 6,20 und 6,25, Säule A, H₂O:CH₃CN:THF:TFA (55:35:15:0,1), Durchflußmenge = 3,0 ml/min.

d. 3(RS)-[4-[(4-Chlorophenyl)sulfonylaminocarbonyl]-phenylcarbonyl]-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ib, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = 4-[(4-Cl)ØS(O₂)NHCO]Ø, R⁴ = H, A = CO, n = 1).

Einer verrührten Lösung von Dess-Martin Periodinan (636 g, 1,50 Mol) in CH₂Cl₂ (5 Liter) wurde gemäß Vorgehensweise von Ausführungsbeispiel 121 c hergestelltes Produkt (351 g, 0,50 Mol) in THF (500 ml) zugesetzt, worauf die resultierende Suspension mit CH₂Cl₂ (2 Liter) verdünnt und dann mit TFA (171 g, 1,50 Mol) versetzt wurde. Nach Verrühren des Reaktionsgemisches über Nacht bei Raumtemperatur wurde das CH₂Cl₂ unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt und mit einem 1:1-Gemisch aus gesättigtem wäßrigem NaHCO₃ und gesättigtem wäßrigem Na₂S₂O₃ behandelt. Nach Auflösung des gesamten Feststoffes wurde die wäßrige Schicht separiert, und die EtOAc-Schicht wurde gewaschen (ein Gemisch aus gesättigtem wäßrigem NaHCO₃:gesättigtem wäßrigem Na₂SO₃ [1:1], gesättigtes wäßriges NaHCO₃, Sole) getrocknet (Na₂SO₄) und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in MeOH (1,5 Liter) aufgelöst und mit 1 N HCl (1,5 Liter) behandelt, und der MeOH wurde unter Vakuum entfernt. Die verbleibende wäßrige Suspension wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die zusammengefaßten

CH₂Cl₂-Extrakte wurden gewaschen (Sole), getrocknet (Na₂SO₄) und unter Vakuum konzentriert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Gradient, Et₂O zu Et₂O:MeOH [95:5]) das Titelprodukt (37%) zu erbringen; HPLC, t_R = 6,68 und 9,27, Säule B, H₂O:CH₃CN:THF:TFA (55:35:15:0,1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Ausführungsbeispiel 122

3(RS)-N²,N⁶-Di(phenylmethoxycarbonyl)-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ic, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = ØCH₂, R⁴ = H, R⁵ = ØCH₂OCONH(CH₂)₄, R⁶ = H, A = OCO, n = 1)

Nach der Methode von Ausführungsbeispiel 54b wurde das Produkt von Ausführungsbeispiel 28a oxidiert, um nach Reinigung mittels Blitzchromatographie (Hexan:Et₂O [1:1], dann Et₂O, dann Et₂O:EtOAc [3:1]) das Titelprodukt (56%) zu ergeben; HPLC, t_R = 4,19 und 6,02, Säule A, CH₃CN:H₂O (60:40), Durchflußmenge = 1,5 ml/min.

Analyse berechnet für:

C ₃₈ H ₅₀ F ₃ N ₅ O ₈ · 0,5 H ₂ O:	C, 59,21; H, 6,67; N, 9,03
Gefunden:	C, 58,93; H, 6,62; N, 8,75

Ausführungsbeispiel 123

3(RS)-[1,4-Dioxo-4-(phenylsulfonylamino)butyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ic, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = ØS(O₂)NHCO(CH₂)₂, R⁴ = H, R⁵ = (CH₂)₃CH₃, R⁶ = H, A = CO, n = 1)

Eine Lösung aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 24 (0,5 g, 0,87 mMol) Benzensulfonamid (0,14 g, 0,87 mMol, DMAP (0,11 g, 0,87 mMol) und DCC (0,18 g, 0,87 mMol) in CH₂Cl₂ (20 ml) wurde vier Tage lang bei Raumtemperatur verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um ein rohes Produkt zu ergeben. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie auf Baker pH 5,0 Kieselgel (Gradient, CHCl₃ zu MeOH:CHCl₃ [2:98] zu MeOH:CHCl₃ [5:95]) gereinigt, um das Titelprodukt (0,37 g) zu ergeben; HPLC, t_R = 3,84 und 5,03, Säule A, H₂O:CH₃CN (65:35), Durchflußmenge = 1,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C ₃₂ H ₄₆ F ₃ N ₅ O ₈ S:	C, 52,23; H, 6,57; N, 9,52
Gefunden:	C, 51,94; H, 6,29; N, 9,37

Ausführungsbeispiel 124

3(RS)-[4-(Methylsulfonylamino)-1,4-dioxobutyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ic, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = CH₃S(O₂)NHCO(CH₂)₂, R⁴ = H, R⁵ = (CH₂)₃CH₃, R⁶ = H, A = CO, n = 1)

Eine Lösung aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 24 (0,5 g, 0,87 mMol), Methansulfonamid (0,082 g, 0,87 mMol), DMAP (0,11 g, 0,87 mMol) und DCC (0,18 g, 0,87 mMol) in CH₂Cl₂ (20 ml) wurde vier Tage lang bei Raumtemperatur verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um ein Rohprodukt zu ergeben, welches mittels Blitzchromatographie auf Baker pH 5,5 Kieselgel (Gradient, CHCl₃, MeOH:CHCl₃ [1:99] bis [2,5:97,5]) teilweise gereinigt wurde. Das teilweise gereinigte Produkt wurde zwischen EtOAc und einem Gemisch aus wäßriger 1 N HCl und Sole aufgeteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), gefiltert und konzentriert, um das Titelprodukt (0,28 g) zu ergeben; HPLC, t_R = 5,99 und 8,95, Säule A, H₂O:CH₃CN (65:35), Durchflußmenge = 1,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C ₂₇ H ₄₄ F ₃ N ₅ O ₈ S:	C, 49,46; H, 6,76; N, 10,68
Gefunden:	C, 49,07; H, 6,79; N, 10,43

Ausführungsbeispiel 125

3(RS)-N²-[1,4-Dioxo-4-(phenylsulfonylamino)butyl]-N⁶-phenyl-methoxycarbonyl-L-lysyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ic, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = ØS(O₂)NHCO(CH₂)₂, R⁴ = H, R⁵ = ØCH₂OCONH(CH₂)₄, R⁶ = H, A = CO, n = 1)

Eine Lösung aus dem Produkt von Ausführungsbeispiel 27 (493 mg, 0,670 mMol), Benzensulfonamid (117 mg, 0,745 mMol), DMAP (91 mg, 0,745 mMol) und DCC (153 mg, 0,745 mMol) in CH₂Cl₂ (20 ml) wurde bei Raumtemperatur 24 h lang verrührt. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO₄), gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie auf Baker pH 5,5 Kieselgel (CH₃OH:CHCl₃ [2,5:97,5]) gereinigt, um das Titelprodukt (243 mg) in Gestalt eines weißen Pulvers zu erbringen; TLC, R_f = 0,50, CH₃OH:CHCl₃:AcOH (5:94:1).

Analyse berechnet für:

C ₄₀ H ₅₃ F ₃ N ₆ O ₁₀ · 0,75 H ₂ O:	C, 54,56; H, 6,24; N, 9,54
Gefunden:	C, 54,52; H, 6,23; N, 9,48

Ausführungsbeispiel 126

3(RS)-[1,4-Dioxo-4-[(tricyclo 3.3.1.1^{3,7})dec-1-yl]sulfonylamino]-butyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ic, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = (1-Adamantyl)S(O₂)NHCO(CH₂)₂, R⁴ = H, R⁵ = (CH₂)₃CH₃, R⁶ = H, A = CO, n = 1)

a. 1-Adamantansulfonamid.

Dem Produkt von Ausführungsbeispiel 82a (10,0 g, 45,7 mMol) wurde langsam konzentriertes Ammoniumhydroxid (300 ml) zugesetzt, worauf das Gemisch 3 h lang bis zum Rückfluß erhitzt wurde. Nach Destillation des Ammoniumhydroxids wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Schicht wurde gewaschen (Sole), getrocknet (Na₂SO₄),

gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wurde mittels Saugchromatographie auf Kieselgel (Et₂O zu EtOAc) gereinigt, um das Produkt (4,2 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben; Schmelzpunkt 139... 141 °C (Literatur 141... 142 °C).

b. 1-Adamantansulfonamid.

Eine Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 126a (4,0 g, 20,0 mMol) in Aceton (150 ml) unter Rückflußbedingungen wurde eine gesättigte Acetonlösung von KMnO₄ zugesetzt, bis eine blaßviolette Färbung bestehen blieb. Die Lösung wurde gekühlt, durch Celite® gefiltert und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt (3,2 g) als einen Feststoff zu ergeben; Schmelzpunkt = 191... 193 °C (Literatur 197... 198 °C); TLC, R_f = 0,80, EtOAc.

c. 3(RS)-[1,4-Dioxo-4-[(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)sulfonylamino]butyl]-L-leucyl-L-valyl-N-[3-(1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentyl)]-L-prolinamid (Formel Ic, R¹ = CH(CH₃)CH₃, R² = CH(CH₃)CH₃, R³ = (1-Adamantyl)S(O₂)NHCO(CH₂)₂, R⁴ = H, R⁵ = (CH₂)₃CH₃, R⁶ = H, A = CO, n = 1).

Eine Lösung des Produkts von Ausführungsbeispiel 24 (300 mg, 0,51 mMol), DMAP (62 mg, 0,51 mMol), WSCDI (99 mg, 0,51 mMol) und des Produkts von Ausführungsbeispiel 126b (110 mg, 0,51 mMol) in CH₂Cl₂ (30 ml) wurde bei Raumtemperatur 16 h lang verrührt. Die CH₂Cl₂-Lösung wurde gewaschen (1 N HCl, Sole), getrocknet (MgSO₄), gefiltert und unter Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wurde mittels präparativer TLC [MeOH:CHCl₃] [1:9] gereinigt, um das Titelprodukt als einen Feststoff zu ergeben; TLC, R_f = 0,56, MeOH:CHCl₃ (5:95); HPLC, t_R = 4,23 und 7,05, Säule A, H₂O:CH₃CN (1:1), Durchflußmenge = 2,0 ml/min.

Analyse berechnet für:

C₃₆H₅₆F₃N₅O₈ · 1,2 H₂O: C, 54,22; H, 7,38; N, 7,78

Gefunden: C, 54,28; H, 7,84; N, 7,71