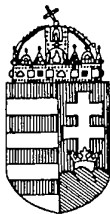


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**208 438 B**

(21) A bejelentés száma: 2393/86  
(22) A bejelentés napja: 1986. 06. 06.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
85/14436 1985. 06. 07. GB  
85/14438 1985. 06. 07. GB  
85/14440 1985. 06. 07. GB

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 K 5/02**  
C 07 K 5/06  
C 07 K 5/08  
C 07 K 5/10  
C 07 C 229/22  
A 61 K 37/02  
A 61 K 31/195

(40) A közzététel napja: 1987. 02. 27.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 10. 28. SZKV 93/10

(72) Feltalálók:

Trainor, Diane Amy, Wilmington, Delaware (US)  
Stein, Marc Morris, Wilmington, Delaware (US)

(73) Szabadalmas:

ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware (US)

(74) Képviselő:

dr. Tóth-Urbán László és dr. Jalsovszky  
Györgyné, Budapest

(54) **Eljárás difluor-ke-ton-peptid-származékok és az ezeket hatóanyagként  
tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány szerint az új (I) általános képletű difluor-ke-ton-peptid-származékokat állítják elő – a képletben a # jellel jelölt aszimmetriacentrum és az adott esetben jelen lévő további aszimmetriacentrum(ok) R, S vagy RS konfigurációjúak,

R<sup>1</sup> 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

Z vegyértékkötést, pirrolidin-1-il-2-karbonil-csoportot vagy –NH–CH(R<sup>2</sup>)–CO–pirrolidin-1-il-2-karbonil-csoportot jelent, és az utóbbi képletben R<sup>2</sup> izopropil-csoportot jelent,

R<sup>3</sup> fenil-(1–6 szénatomos alkil)-csoportot, fenil- vagy halogén-fenil-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoportot, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-CO–NH-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot, karboxi-fenil-CONH-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot,

(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-csoportot vagy karboxi-fenil-csoportot jelent,

A –CO– vagy –O–CO– csoportot jelent, és

R<sup>A</sup> 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy (II) általános képletű csoportot képvisel, és az utóbbi képletben

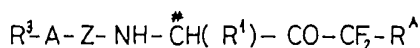
X –NH– csoportot jelent, és ugyanakkor

R<sup>B</sup> jelentése fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-, adamantil-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy (1–4 szénatomos alkil)-fenil-csoport, vagy

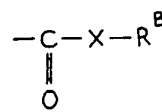
X –CH<sub>2</sub>– csoportot jelent, és ugyanakkor

R<sup>B</sup> 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel.

Ezek a vegyületek humán leukocita elasztáz inhibitor hatással rendelkeznek, és gyógyászati készítmények hatóanyagaiként használhatók.



(I)



(II)

A találmány tárgya eljárás új difluor-ke-ton-peptid származékok és az azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerint előállítható vegyületek humán leukocita elasztáz (HLE) inhibitor hatással rendelkeznek, ennek megfelelően a farmakológiában és hasonló szakterületeken tudományos vizsgálatok céljaira, továbbá melegvérűeken a degeneratív szövetelváltozással járó megbetegedések (például tüdő-emphysema, atherosclerosis, reuma-s arthritisz és csontarthritisz) kezelésére alkalmazhatók.

A 84302621.2 sz. közzétett európai szabadalmi bejelentés prolin-alapú peptid-aldehideket ismertet. A Biochemistry 24, 1813–1817 (1985) közlemény hidrolitikus enzimek (nem szerin-típusú proteázok) gátlására alkalmas fluor-ke-ton vegyületeket ír le. A Tetrahedron Letters 27 (2), 135–138 (1986) közlemény egyes fluor-metil-ke-tonok előállítását ismerteti. A J. Med. Chem. 28 (11), 1553–1555 (1985) szakcikk renin-inhibitor hatással rendelkező fluor-ke-tonokról számol be.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű szubsztituált peptideket állítjuk elő – a képletben

R<sup>1</sup> 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

Z vegyértékkötést, pirrolidin-1-il-2-karbonil-csoportot vagy –NH–CH(R<sup>2</sup>)–CO–pirrolidin-1-il-2-karbonil-csoportot jelent, és az utóbbi képletben R<sup>2</sup> jelentése izopropil-csoport,

R<sup>3</sup> fenil-1–6 szénatomos alkil-csoportot, fenil- vagy halogén-fenil-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoportot, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-CONH-1–4 szénatomos alkil-csoportot, karboxi-fenil-CONH-1–4 szénatomos alkil-csoportot, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-csoportot vagy karboxi-fenil-csoportot jelent,

A –CO– vagy –OCO– csoportot jelent, és

R<sup>A</sup> 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy (II) általános képletű csoportot képvisel, és az utóbbi képletben

X –NH– csoportot jelent, és akkor

R<sup>B</sup> jelentése fenil-1–4 szénatomos alkil-, adamantil-1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkil-fenil-csoport, vagy

X –CH<sub>2</sub>-csoportot jelent, és akkor R<sup>6</sup> 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel.

Az (I) általános képletű vegyületek Z jelentésének megfelelően az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletekkel írhatók le. Az áttekinthetőség érdekében a következőkben az (I) általános képletű vegyületeket, valamint a szintézisükben felhasználható kiindulási anyagokat és közbenső termékeket a Z szubsztituens jelentésének megfelelően csoportosított, „a”, „b” és „c” indexekkel ellátott képletekkel jelöljük.

A találmány szerint előállítható vegyületek előnyös képviselői a (IIIa), (IIIb) és (IIIc) általános képleteknek megfelelő olyan származékok, amelyekben a csillaggal jelölt aszimmetriacentrumok S-konfigurációjúak, azaz a természetes L-aminosavak konfigurációjának felelnek meg. A (IIIa), (IIIb) és (IIIc) általános képletű vegyületek # jellel jelölt aszimmetriacentruma S-konfigurációjú lehet, illetve a vegyületek a megfelelő

R-izomereket is tartalmazó racémátok formájában is képződhetnek. Általában azok a (IIIa), (IIIb) és (IIIc) általános képletű vegyületek előnyösek, amelyekben a # jellel jelölt aszimmetriacentrum S-konfigurációjú.

5 Szakember számára nyilvánvaló, hogy az egyedi izomerek biológiai aktivitása nem azonos, de célszerű a nagyobb hatású izomereket előállítani. A találmány szerint a # jellel jelölt szénatomon S- és/vagy R-konfigurációjú vegyületeket állítjuk elő.

10 Az R<sup>A</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> csoport adott esetben szintén tartalmazhat egy vagy több aszimmetriacentrumot. Oltalmi igényünk az összes olyan (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű vegyület előállítására kiterjed, amelyekben az R<sup>A</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> csoportokban lévő aszimmetriacentrumok S és/vagy R konfigurációjúak.

15 A találmány szerint előállítható difluor-ke-ton-származékok (IVa), (IVb) és (IVc) általános képletű hidrátok és egyéb szolvátok formájában is létezhetnek. Oltalmi igényünk az ilyen hidrátok és szolvátok előállítására is kiterjed. Az „(Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű vegyületek” megjelölésen az igénypontosorozatban ezeket a hidrátokat és egyéb szolvátokat is értjük.

20 Az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű vegyületeket a következő módszerekkel állíthatjuk elő (a felsorolandó képletekben a szubsztituensek jelentése a fenti);

(A) módszer:

Az eljárás során az (V) általános képlettel összefoglalható (Va), (Vb), illetve (Vc) általános képletű alkoholokból indulunk ki, amelyekből oxidációval alakítjuk ki a kívánt (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű ke-tonokat. Oxidálószerként például a következő reagenseket használhatjuk: oxalil-klorid, dimetil-szulf-oxid és tercier amin [lásd Marx M. és munkatársai: J. Org. Chem. 49, 788–793 (1984); a legjobb eredményeket 10–20 ekvivalens oxidálószer felhasználásakor ér-  
35 jük el], ecetsav-anhidrid és dimetil-szulf-oxid, króm-tri-oxid–piridin komplex metilén-kloridos közegben, továbbá Dess–Martin perjodinán [1,1,1-triacetoxi-2,1-benzodioxol-3(3H)-on, lásd: Dess, D. B. és munkatár-  
40 sai: J. Org. Chem. 48, 4155–4156 (1983)].

Az (Va), (Vb), illetve (Vc) általános képletű alkoholokat a következőképpen állíthatjuk elő:

(i) Ha R<sup>A</sup> (II) általános képletű csoportot és ebben a csoportban X –NH– csoportot jelent, a következőképen járunk el: a (VIa), (VIb), illetve (VIc) általános képletű aldehideket tetrahydrofurános közegben, forralás közben 2-bróm-2,2-difluor-ecetsav-etil-észterrel (az SCM Speciality Chemicals cégtől beszerezhető termék) és cinkkel reagáltatjuk [lásd Hallinan, E. A. és munkatársai: Tetrahedron Letters 25 (22), 2301–2302 (1984)], majd a képződött (VIIa), (VIIb), illetve (VIIc) általános képletű vegyületeket etanolos közegben H<sub>2</sub>N–R<sup>B</sup> általános képletű aminokkal reagáltatva (VIIIa), (VIIIb), illetve (VIIIc) általános képletű alkoholokká alakítjuk. A kapott (VIIIa), (VIIIb), illetve (VIIIc) általános képletű vegyületeket R<sup>3</sup>–A– helyén más csoportot tartalmazó (VIIIa), (VIIIb), illetve (VIIIc) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk át úgy, hogy a kiindulási anyagokat először a megfelelő (XIa), (XIb), illetve (XIc) általános képletű vegyüle-

tekké alakítjuk, majd ezeket a vegyületeket a megfelelő reakcióképes karbonil-vegyületekkel reagáltatjuk. Így például az  $R^3-A-$  helyén benzil-oxi-karbonil-csoportot tartalmazó (VIIIa), (VIIIb), illetve (VIIIc) általános képletű vegyületeket katalitikus hidrogenolízissel a megfelelő (XIa), (XIb), illetve (XIc) általános képletű amino-amidokká alakíthatjuk, és az utóbbi vegyületeket ismert peptidkémiai kapcsolási körülmények között a megfelelő reakcióképes karbonil- vagy szulfonil-vegyületekkel (például izocianátokkal, savkloridokkal, klórhangyasav-észterekkel) vagy  $R^3COOH$  általános képletű karbonsavakkal reagáltatjuk. A (VIIIa), (VIIIb) és (VIIIc) általános képletű vegyületek olyan (Va), (Vb) és (Vc) általános képletű vegyületeknek felelnek meg, amelyekben  $R^A$  (II) általános képletű csoportot és az utóbbi csoportban  $X-NH-$  képletű csoportot jelent.

A (VIa), (VIb), illetve (VIc) általános képletű vegyületeket a megfelelő (XIVa), (XIVb), illetve (XIVc) általános képletű alkoholok oxidálásával állíthatjuk elő. Az oxidációt például a *J. Org. Chem.* 49, 788–793 (1984) közleményben ismertett körülmények között végezhetjük. A (VIa), (VIb), illetve (VIc) általános képletű vegyületeket azonban a (XVa), (XVb), illetve (XVc) általános képletű acetálok hidrolízisével vagy átacetálózásával is kialakíthatjuk; ilyen eljárást ismeret például a 84 302 621.2 sz. európai szabadalmi bejelentés.

A (VIb), illetve (VIc) általános képletű vegyületek előállításához felhasznált (XIVb), illetve (XIVc) általános képletű vegyületek előállítása során a (XVI) általános képletű amino-alkoholokat a peptidkémiai ismert kapcsolási módszerekkel (XVIIb) vagy (XVIIc) általános képletű szabad karbonsavakkal reagáltatjuk. A kapcsolási módszereket többek között a következő szakkönyvek ismertetik: M. Bodanszky: *Principles of Peptide Synthesis* (Springer Verlag, Berlin, 1984) és E. Gross és J. Meinhofer (szerk.): *The Peptides: Analysis, Synthesis and Biology* 1–5. kötet (Academic Press, New York, 1979–1983). A (XVIIb) és (XVIIc) általános képletű vegyületeket ismert peptid-kapcsolási és védőcsoport-lehasítási lépésekkel alakíthatjuk ki. A (XVI) általános képletű amino-alkoholokat – amennyiben azok a kereskedelemben nem szerezhetők be – úgy állíthatjuk elő, hogy a  $H_2NCHR^1COOH$  általános képletű  $\alpha$ -aminosavakat redukálószerekkel, például diboránnal kezeljük (lásd a 3 935 280 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást). A (XIVa) általános képletű vegyületek előállítása során a (XVI) általános képletű vegyületeket a fent ismertett szokásos peptid-kapcsolási módszerekkel a megfelelő aktivált karbonil-vegyületekkel (például izocianátokkal, karbonátokkal, savkloridokkal, klórhangyasav-észterekkel) vagy  $R^3COOH$  általános képletű karbonsavakkal reagáltatjuk.

A fentiekhez hasonlóan a (XVb) vagy (XVc) általános képletű vegyületek előállítása során a (XVIIIa) általános képletű amino-acetálok ismert peptid-kapcsolási módszerekkel a megfelelő (XVIIb) vagy (XVIIc) általános képletű savakkal reagáltatjuk. A (XVa) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk

elő, hogy a (XVIIIa) általános képletű vegyületeket a megfelelő reakcióképes karbonil- vagy szulfonil-származékokkal reagáltatjuk. A (XVIIIa) általános képletű amino-acetálokat az 1. példa a)–d) lépéseiben ismertetett eljárással állíthatjuk elő.

A (XVa), (XVb), illetve (XVc) általános képletű vegyületeket a megfelelő (VIa), (VIb), illetve (VIc) általános képletű vegyületek sav-katalizált acetálózásával állíthatjuk elő (a reakciót például abszolút etanolban, szobahőmérsékleten, p-toluol-szulfonsav jelenlétében ortohangyasav-trietil-észterrel végezhetjük). Kívánt esetben a kapott (XVa), (XVb), illetve (XVc) általános képletű vegyületeket az  $R^3-A-$  csoport helyén más csoportot tartalmazó (XVa), (XVb), illetve (XVc) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk úgy, hogy a kiindulási anyagokból először (XVIIIa), (XVIIIb), illetve (XVIIIc) általános képletű vegyületeket képezünk, és az így kapott vegyületeket a megfelelő reakcióképes karbonil-vegyületekkel reagáltatjuk. Így például az  $R^3-A-$  helyén benzil-oxi-karbonil-csoportot tartalmazó (XVa), (XVb), illetve (XVc) általános képletű vegyületeket katalitikus hidrogenolízissel a megfelelő (XVIIIa), (XVIIIb), illetve (XVIIIc) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, és az utóbbi vegyületeket ismert peptidkémiai kapcsolási módszerekkel a megfelelő reakcióképes karbonil-vegyületekkel (például izocianátokkal, savkloridokkal, klórhangyasav-észterekkel) vagy  $R^3-COOH$  általános képletű karbonsavakkal reagáltatva más (XVa), (XVb), illetve (XVc) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk.

A (VIIIb), illetve (VIIIc) általános képletű vegyületeket úgy is kialakíthatjuk a (VIIb), illetve (VIIc) általános képletű vegyületekből, hogy a (VIIb), illetve (VIIc) általános képletű vegyületeket metanolban körülbelül 1,25 mólekvivalens nátrium-hidroxiddal reagáltatjuk, majd a kapott (IXb), illetve (IXc) általános képletű vegyületeket  $H_2N-R^B$  általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk. A reakciót 1-hidroxi-benzotriazol, vízben oldódó karbodiimid és tetrahidrofurán jelenlétében, vagy 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten tetrametil-guanidin és kloroform jelenlétében végezzük [lásd R. H. Abeles és munkatársai: *Biochemistry* 24, 1813 (1985)].

(ii) Ha  $R^A$  helyén (II) általános képletű csoportot – amelyben  $X$  metilencsoportot jelent – tartalmazó (Va), (Vb), illetve (Vc) általános képletű vegyületeket kívánunk előállítani – amelyek rendre a (Xa), (Xb) és (Xc) általános képletű vegyületeknek felelnek meg – úgy járunk el, hogy a (IXa), (IXb), illetve (IXc) általános képletű vegyületeket [amelyek közül a (IXa) általános képletű vegyületek a (VIIa) általános képletű vegyületekből állíthatók elő a (IXb) és (IXc) általános képletű vegyületek előállítására a korábbiakban ismertetett módszerrel] metilén-kloridos közegben N,O-dimetil-hidroxilamin-hidrokloriddal, vízben oldódó karbodiimiddal, 1-hidroxi-benzotriazolal és N-metil-morfolinnal reagáltatjuk [lásd *Int. J. Protein Res.* 26, 236–241 (1985)], majd az így kapott (XIIa), (XIIb), illetve (XIIc) általános képletű vegyületeket  $R^BCH_2MgBr$  általános képletű Grignard-reagenssekkel reagáltatjuk.

(iii) Az R<sup>A</sup> helyén 1–6 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó (Va), (Vb), illetve (Vc) általános képletű vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő:

Az R<sup>A</sup> helyén 1–6 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó (Vc) általános képletű vegyületek előállítását az (1) reakcióvázlaton mutatjuk be. Az (1) reakcióvázlaton bemutatott szintézisben kiindulási anyagokként felhasznált (XX) általános képletű aldehideket a megfelelő (XXIV) általános képletű alkil-észterekből – a képletben R<sup>X</sup> 1–3 szénatomos alkilcsoportot, például etilcsoportot jelent – állíthatjuk elő úgy, hogy az észtereket di-izobutil-alumínium-hidriddel közvetlenül a kívánt aldehidekké redukáljuk, vagy az észtereket etanolos közegben, szobahőmérsékleten nátrium-bór-hidriddel redukáljuk, és a kapott alkoholokat Marx és Tidwell fent ismertetett módszerével oxalil-kloriddal dimetil-szulfoxidban a kívánt aldehidekké oxidáljuk.

A (XXIV) általános képletű difluor-észtereket a (XXV) általános képletű  $\alpha$ -keto-észterek és dietil-amino-kén-trifluorid reakciójával állíthatjuk elő [lásd B. Erni és H. G. Khorana: J. Am. Chem. Soc. 102, 3888 (1980)]. A (XXV) általános képletű  $\alpha$ -keto-észtereket – amennyiben azok a kereskedelemben közvetlenül nem szerezhetők be – F. Weygand és munkatársai módszerével [Liebigs Ann. Chem. 658, 128 (1962)] és azt követő észterezéssel állíthatjuk elő. A (XXV) általános képletű  $\alpha$ -keto-észtereket 1,3-ditián-2-karbonsav-alkil-észterek (például a megfelelő etil-észter) és BrR<sup>A</sup> általános képletű bromidok reakciójával is előállíthatjuk (lásd Eliel, D. H. és munkatársai: J. Org. Chem. 37, 505 (1972)).

A (XX) általános képletű aldehideket (XIX) általános képletű nitro-vegyületekkel és kálium-karbonáttal reagáltatva alakítjuk át (XXI) általános képletű vegyületekké, amelyekből redukcióval (például hidrogénezéssel vagy lítium-alumínium-hidrides redukcióval) (XXII) általános képletű vegyületeket állítunk elő. A (XXII) általános képletű vegyületeket ismert peptidkémiai kapcsolási körülményekkel (XVIIc) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk, és ekkor az (Vc) általános képletű vegyületeket kapjuk.

Az R<sup>A</sup> helyén 1–6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (Va) általános képletű vegyületek előállítása során a (XXII) általános képletű vegyületeket a megfelelő reakcióképes karbonil-vegyületekkel reagáltatjuk.

Az R<sup>A</sup> helyén 1–6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (Vb) általános képletű vegyületek előállítása során a (XXII) általános képletű vegyületeket ismert peptidkémiai kapcsolási körülmények között (XVIIb) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk.

#### (B) módszer:

Az R<sup>A</sup> helyén (II) általános képletű csoportot – amelyben X –NH– csoportot jelent és R<sup>B</sup> jelentése a fenti – tartalmazó (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a (XXVII) általános képletű karbonsavakat – azaz a (XXVIIa), (XXVIIb) és (XXVIIc) általános képletű vegyületeket – H<sub>2</sub>N–R<sup>B</sup> általános képletű aminokkal reagáltatjuk. A (XXVIIa), (XXVIIb) és (XXVIIc) általános képletű kiindulási anyagokat a megfelelő észterek – például a

(XXVIIa), (XXVIIb), illetve (XXVIIc) általános képletű etil-észterek – hidrolízisével állíthatjuk elő. A hidrolízist a (VIIc) általános képletű vegyületek (IXc) általános képletű vegyületekké alakításánál, míg az ezt követő amidálási reakciót a (IXc) általános képletű vegyületek (VIIIc) általános képletű vegyületekké alakításánál közöltekhez hasonló körülmények között végezzük. A (XXVIIa), (XXVIIb), illetve (XXVIIc) általános képletű észtereket a megfelelő (VIIa), (VIIb), illetve (VIIc) általános képletű alkoholok oxidációjával állíthatjuk elő; az oxidációt az (A) módszernél leírtak szerint végezhetjük.

Kívánt esetben az (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű vegyületeket más (Ia), (Ic), illetve (Ib) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk a következő eljárásokkal:

#### (i) módszer:

Az R<sup>3</sup> szubsztituensben karbonsavészter-csoportot tartalmazó (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű vegyületeket az észtercsoport lehasításával az R<sup>3</sup> szubsztituensben karboxilcsoportot tartalmazó megfelelő (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk.

Az észtereket például savas vagy lúgos körülmények között hidrolizálhatjuk. Szükség esetén a reakciókörülményeket úgy módosítjuk, hogy a molekulában lévő egyéb reakcióképes csoportok hidrolitikus lehasadását a minimumra szorítsuk. Egy előnyös módszer szerint úgy járunk el, hogy az észtereket megfelelő vizes oldószer vagy hígítószer, például víz és adott esetben vízzel elegyedő szerves segédoldószer (így metanol) jelenlétében bázissal, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxiddal vagy -karbonáttal (így lítium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal, nátrium-hidroxiddal, kalcium-hidroxiddal vagy kálium-karbonáttal) reagáltatjuk. A reakciót rendszerint szobahőmérsékleten vagy ahhoz közel eső hőmérsékleteken végezzük. Ebben az esetben az R<sup>3</sup> szubsztituensben karboxilcsoportot tartalmazó (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű vegyületeket a megfelelő bázissal képezett só formájában kapjuk. A sókat kívánt esetben ismert módon, savas kezeléssel alakíthatjuk át a megfelelő karbonsavakká.

#### (ii) módszer:

Kívánt esetben az R<sup>3</sup> szubsztituensként karboxifenil-csoportot tartalmazó (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű vegyületeket a megfelelő szulfonamiddal reagáltatva R<sup>3</sup> helyén (halogén-fenil)-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoportot tartalmazó (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk. A reakciót vízelvonószer, például 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid vagy hidrokloridja vagy hidrobromidja és adott esetben szerves bázis, például 4-(dimetil-amino)-piridin jelenlétében, oldószerben vagy hígítószerben, például diklór-metánban, rendszerint 10–50 °C-on, célszerűen szobahőmérsékleten vagy ahhoz közel eső hőmérsékleten végezzük.

Egyes esetekben a fent ismertetett szintéziseket vagy azok egy vagy több lépését védőcsoportot hordozó vegyületek felhasználásával végezzük. A végeredmék

előállításakor a védőcsoportokat lehasítjuk [lásd Greene, T. W.: Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York (1981)].

Miként már korábban közöltük, az R<sup>3</sup> szubsztituensben karboxilcsoportot tartalmazó (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű vegyületek bázisokkal sókat képeznek. Oltalmi igényünk az ilyen vegyületek gyógyászati alkalmazható bázisokkal képezett sóinak előállítására is kiterjed. A sókat például úgy állíthatjuk elő, hogy a karboxilcsoportot tartalmazó (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű vegyületeket fiziológiailag alkalmazható kationt szolgáltató bázisokkal reagáltatjuk.

#### A HLE-inhibitor hatás vizsgálata:

A találmány szerint előállított új vegyületek elasztáz-inhibitor hatásának értékelése céljából elsősorban azt vizsgáltuk, hogyan gátolják a vegyületek a humán leukocita elasztáz (HLE) kis molekulatömegű peptid-szubsztrátumra kifejtett hatását. A gátló hatás számszerű értékelése végett kinetikus úton meghatároztuk az inhibitor és HLE kölcsönhatásából képződő komplex disszociációs állandóját (K<sub>i</sub>). Szubsztrátumként metoxi-szukcinil-L-alanil-L-alanil-L-prolil-L-valin-p-nitro-anilidet használtunk [lásd K. Nakajima és munkatársai: J. Biol. Chem. 254, 4027–4032 (1979) és T. Teshima és munkatársai: J. Biol. Chem. 257 (9), 5085–5091 (1982)]. A vizsgálatokhoz felhasznált HLE enzimet az Elastin Products (St. Louis, Missouri, Amerikai Egyesült Államok) cégtől szereztük be, vagy B. R. Viscarello és munkatársai módszerével [Preparative Biochemistry 13, 57–67 (1983)] tisztítottuk a következők szerint (valamennyi művelet hideg térben, 4 °C-on végeztük):

Sóleves extrakció és kezelés DN-ázzal: A kiindulási anyagként felhasznált 193 g gennyes köpetet 200 ml hideg desztillált vízzel homogenizáltuk, és 20 percig 4 °C-on, 30 000 g gyorsuláson centrifugáltuk. A felső folyadékfázist elöntöttük, és a kapott pasztillát D. Y. Twumasi és munkatársai módszerével [J. Biol. Chem. 252, 1917–1926 (1977)] tömény sóoldattal extraháltuk és DN-ázzal kezeltük. Kromatografálás Elastin-agarózon: A DN-ázos kezelés során kapott csapadékot kétszer 40 ml, 50 mmól trisz-puffert tartalmazó 1,0 mólos nátrium-klorid oldatban szuszpendáltuk, a szuszpenziót centrifugáltuk, és a felülúszót 2,5×20 cm méretű, oldható elasztin-Sepharóz 4B géllal töltött oszlopra vittük fel. Az oszlopot 50 millimól trisz-puffert és 50 millimól nátrium-kloridot tartalmazó oldattal (pH = 8,0) addig mostuk, amíg az eluátum 280 mm hullámhosszon mért optikai sűrűsége (OD<sub>280</sub>) vissza nem tért az alapértékre. A további szennyező fehérjéket az oszlop-térfogat kétszeresét kitevő mennyiségű, 50 mmól acetát-puffert és 1,0 mól nátrium-kloridot tartalmazó vizes oldattal (pH = 5,0) oldottuk le. Végül az elasztáz és a katepszin G-t (HLC-G) 50 mmól acetát-puffert, 1,0 mól nátrium-kloridot és 20% dimetil-szulfoxidot tartalmazó vizes oldattal (pH = 5,0) eluáltuk. Az oszlopot 6 ml/perc sebességgel eluáltuk, és az eluátumot 10 ml térfogatú frakciókba gyűjtöttük. Az aktív frakciókat egyesítettük, kétszer 6 liter, 50 mmól acetát-puffert és 0,1 mól nátrium-kloridot tartalmazó vizes oldattal (pH = 5,5) szemben dializáltuk, majd Amicon ultra-

szűrő egységen (YM-10 membrán felhasználásával) 40 ml végtérfogatra betöményítettük. Kromatografálás: A betöményített aktív frakciót 2,2×10 cm méretű oszlopba töltött, és előzetesen 50 mmól acetát-puffert és 0,1 mól nátrium-kloridot tartalmazó vizes oldattal (pH = 5,5) egyensúlyba hozott CM-Sephadex C-50 géllal vittük fel, és a géloszlopot a szennyező fehérjék eltávolítása céljából ugyanezzel az összetételű pufferoldattal mostuk. Az eluálást 50 mmól acetátot és 0,2 mól nátrium-kloridot tartalmazó pufferoldattal (pH = 5,5) folytattuk; ekkor a Bz-L-Phe-L-Val-L-Arg-pNA-val szemben mért aktivitási csúcs kiszorult. Ezután a HLE-t 0,45 mól nátrium-kloridot tartalmazó acetát-pufferrel eluáltuk; a HCL-G eluálásához 0,1 mól nátrium-klorid jelenléte szükséges a pufferoldatban [lásd R. Martodam és munkatársai: Preparative Biochemistry 9, 15–31 (1979)]. A géloszlopot 30 ml/óra sebességgel eluáltuk, és az eluátumot 5,5 ml térfogatú frakciókba gyűjtöttük. Az így kapott tisztított HLE felhasználásával automatikus adatrögzítővel felszerelt Cary 210 típusú spektrofotométeren (a Varian Associates cég gyártmánya) 25 °C-on a látható spektrumtartományban 410 nm hullámhosszon spektrofotometriásan meghatároztuk a p-nitro-anilin-képzés standard sebességét. A reakció beindítása során 2,89 ml pufferoldatot (10 mmól nátrium-foszfát és 500 mmól nátrium-klorid, pH = 7,6), 50 µl dimetil-szulfoxidos szubsztrátum-oldatot és 50 µl dimetil-szulfoxidot tartalmazó, 3 ml térfogatú küvettába 10 µl HLE-oldatot injektáltunk. A p-nitro-anilin-képződés sebességét a reakció stacionárius állapotában grafikusán határoztuk meg úgy, hogy a kísérleti adatokat az idő függvényében felvettük, és a görbéhez a legkisebb négyzetek módszerével egyenest illesztettünk. Az így – inhibitor távollétében – meghatározott reakciósebesség-értéket kiindulási adatként használtuk fel az inhibitor K<sub>i</sub>-értékének meghatározásához.

A találmány szerint előállított peptid-származékok általában „lassan kötő” HLE-inhibitoroknak bizonyultak, ezért a HLE-inhibitor hatásra jellemző K<sub>i</sub>-értékek pontos meghatározásához speciális elemzési eljárásra volt szükség [lásd Williams, J. W. és Morrison, J. F.: Meth. Enz. 63, 437 (1979)]. Egy tipikus kísérletben 2,89 ml pufferoldatot (10 mmól nátrium-foszfátot és 500 mmól nátrium-kloridot tartalmaz, pH = 7,6), 50 µl dimetil-szulfoxidos inhibitor-oldatot és 50 µl dimetil-szulfoxidos szubsztrátum-oldatot 3 ml térfogatú küvettába töltöttünk. A küvettát lezártuk, tartalmának homogenizálása céljából többször átfordítottuk, és a spektrofotométeren 25 °C-on tartottuk. 5 perc elteltével, amikor a reakcióelegy hőmérséklete már egyensúlyba jutott, a küvettába a reakció megindítása céljából 10 µl enzim-törzsoldatot injektáltunk. Záró inhibitor-koncentráció esetén a kísérletet kétszer vagy háromszor, míg zérótól eltérő inhibitor-koncentráció esetén a kísérletet legalább háromszor ismételtük meg. A K<sub>i</sub>-értékeket Williams és Morrison fent idézett közleményében ismertetett módon határoztuk meg. Egyes vizsgált vegyületek K<sub>i</sub>-értéke ebben a kísérletben 10<sup>-7</sup> mól-nál kisebb volt.

#### Állatkísérletek:

Állatokon kísérleti úton rendszerint úgy idéznek elő amphysemát, hogy az állatoknak intratracheális (i. t.) úton elasztolitikus hatású proteázt adnak be, amely az állatok tüdejében lassan kifejlődő, roncsolásos sérüléseket okoz. A sérüléseket rendszerint a roncsoló anyag beadását követő néhány hét vagy néhány hónap elteltével értékelik. Ezek a proteázok azonban olyan sérüléseket is okoznak, amelyek már az első néhány óra elteltével észlelhetők. Ezek a korai sérülések először vérzésben nyilvánulnak meg, majd gyulladásos sérülésekké alakulnak (a gyulladás az első 24 óra végére alakul ki), és a gyulladások a proteáz beadását követő első héten normalizálódnak. Vizsgálatainkat a korai sérülések felhasználásával a következőképpen végeztük:

Hörcsögöket metohexital-nátriummal (Brevital; az Eli Lilly cég gyártmánya) enyhén érzéstelenítettünk, majd az állatok légszöveteibe foszfátpuffert tartalmazó fiziológiás sóoldatot (pH = 7,4) fecskendeztünk önmagában vagy 400 µg humán leukocita elasztázzal együtt. 24 óra elteltével az állatokat leöltük, az állatok tüdejét kiemeltük, és a külső szöveteket gondosan levagdostuk. A tüdő nedves súlyát mértük, majd a tüdőt foszfátpuffert tartalmazó fiziológiás sóoldattal mostuk, és meghatároztuk a teljes kimosható vörös és fehér vérsejtek mennyiségét. A tüdő nedves súlya, valamint az összes kimosható vörösvérsejt és az összes kimosható fehérvérsejt mennyisége a HLE beadása után dóziszfüggő mértékben növekedik. Az elasztáz-inhibitor hatással rendelkező vegyületek megakadályozzák vagy csökkentik az enzimmel kiváltott sérüléseket, amit az jelez, hogy a kizárólag HLE-vel végzett kezeléskor észleltekhöz képest csökken a tüdő nedves tömege, valamint a kimosható vörös és fehér vérsejtek mennyisége. A vegyületek aktivitásának értékelése során a vizsgálandó vegyületeket a HLE beadásával egy időben, illetve a HLE beadását megelőzően változó időpontokban adtuk be az állatoknak. Tapasztalataink szerint a vizsgált vegyületek statisztikusan szignifikáns mértékben csökkentették a tüdő nedves tömegét, valamint a kimosható vörös és fehér vérsejtek mennyiségét.

A találmány szerint előállított vegyületek a korábban ismertett két kísérleti eljárás legalább egyikében hatásosaknak bizonyultak. Megjegyezzük, hogy nem tapasztalható mindig közvetlen összefüggés a vegyületek  $K_i$ -értéke alapján, illetve állatkísérletes úton (a nedves tüdő tömeg és a kimosható vörös és fehér vérsejtek mennyiségének csökkenésének mérésével) meghatározott aktivitása között. Feltételezésünk szerint az állatkísérletes vizsgálatok eredményei az in vitro vizsgálatnál jobban jellemzik a vegyületek emphysema-ellenes hatását.

#### Farmakokinetikai vizsgálatok:

80–120 g testsúlyú him szíriai hörcsögöknek intravénás úton beadtuk a vizsgálandó vegyületeket. A vegyületek beadása előtt, illetve azután az állatokat időről időre éterrel enyhén elkábítottuk, és az állatokból szív-punktúrával körülbelül 0,2 ml térfogatú vérmintát vettünk. A vérmintát 2 ml térfogatú centrifugacsöbe töltöttük, és 1 órán át alvadni hagytuk. Ezután a vérmintát centrifugáltuk, és a vérszérumot elkülönítettük.

A vérszérum hatóanyag-tartalmát a következőképpen határoztuk meg: Első lépésben az endogén elasztáz-inhibitorokat inaktiváltuk úgy, hogy 50 µl szérumot azonos térfogatú, 5 mg/ml szarvasmarha-pancreas tripszint tartalmazó pufferoldattal 5 percig inkubáltunk. 10 µl, tripszinnel inaktivált szérumot ezután 20 nanomólos pufferes HLE-oldatot tartalmazó, 0,52 ml térfogatú küvetába töltöttünk. További 30 perces inkubálási időszak elteltével a reakciót 350 µl (1,6 mmól) MeO-Suc-L-Ala-L-Ala-L-Pro-L-Val-pNA szubsztrátum beadagolásával beindítottuk, és a reakció menetét 410 nm hullámhosszon spektrofotometriásan követtük. Összehasonlítás céljából a vizsgált vegyületek jelenlétét a szérumban a következő módon határoztuk meg:

A szérumminták százalékos gátló hatását az alábbi egyenlet alapján számítottuk ki:

$$\text{százalékos gátlás} = \frac{V_o - V_i}{V_o} \times 100$$

A találmány szerint előállított vegyületeket melegvérűeken – elsősorban a humán gyógyászatban – a tüdő-emphysema, az atherosclerosis, a reumás arthritis és a csont-arthritis (elsősorban a tüdő-emphysema) kezelésére használhatjuk fel, megfelelő gyógyászati készítmények formájában. A gyógyászati készítmények például orálisan, parenterálisan (köztük nyújtott hatású szubkután injekció formájában), ozmotikus pumpával vagy por alakú vagy folyékony aeroszol formájában beadható készítmények lehetnek. A gyógyászati készítményeket önmagukban ismert módszerekkel állítjuk elő úgy, hogy dózisegységenként körülbelül 10–250 mg hatóanyagot hagyományos hordozóanyagokkal, excipiensekkel, kötőanyagokkal, konzerválószerrel, stabilizálószerrel, ízesítőanyagokkal és/vagy hasonló gyógyszerészeti segédanyagokkal egyesítünk (a gyógyszerészeti segédanyagokat és a gyógyszerkészítmények előállítás módját többek között a 3 755 340 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti). Parenterális adagolás céljára 1–10 ml térfogatú, intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután beadható injekciós készítményeket állítunk elő. Ebben az esetben a hatóanyagokat körülbelül 0,02–10 mg/testtömeg kg-os dózisban, naponta 3–4 alkalommal adjuk be. Az injekciós készítmények a hatóanyag steril, izotóniás vizes oldatai vagy szuszpenziói lehetnek, amelyek adott esetben konzerválószerrel, például fenolt vagy szolubilizálószerrel, például etilén-diamin-tetraecetsavat is tartalmazhatnak. Ha a hatóanyagokat por alakú aeroszolak formájában adjuk be, a készítményeket a cromolyn-nátriummal azonos módon, Spinhaler-típusú inhalációs készülék (a Fisons Corp., Bedford, Massachusetts, amerikai egyesült államokbeli cég gyártmánya) segítségével juttathatjuk a szervezetbe. Egy kapszula körülbelül 0,1–50 mg hatóanyagot tartalmazhat; a humán gyógyászatban a kezeléshez átlagosan napi 1–8 kapszulát használhatunk fel. A Spinhaler-készülékbe töltött, 20 mg töltőanyagú kapszulák a hatóanyag mellett gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyagot, például laktózt tartalmaznak. Fo-

lyékony aeroszolos készítmények esetén a hatóanyagot „fúvasonként” körülbelül 100–1000 µg dózisban adagoljuk. Ezek a készítmények a hatóanyagot kívül megfelelő hajtógázt tartalmaznak. Folyékony aeroszolokkal végzett kezelés esetén naponta 1–8 befúvást alkalmazunk. A dózis mennyisége természetesen a kezelendő rendellenesség súlyosságától, a beteg testúlyától és az aeroszol részecskeméret-eloszlásától függően változik (kisebb méretű részecskék jobban behatolhatnak a tüdőbe). A folyékony aeroszolos készítmények előállításához felhasználható hajtógázokat (például fluorozott szénhidrogéneket vagy izobutánt), az aeroszolos palackok, szelepek és adagoló egységek szerkezetét L. Lachman és munkatársai szakkönyve [The Theory and Practice of Industrial Pharmacy; kiadó: Les and Fabiger, Philadelphia (1976)] részletesen ismerteti.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük. A példákban az aminosavakat és a védőcsoportokat a peptidkémiaiában szokásos, ismert rövidítésekkel jelöljük. A példákban a Ø jelölésen fenilcsoportot, és R<sub>F</sub> rövidítésen a vékonyréteg-kromatográfiásan meghatározott retenciós faktort (relatív mozgékonyaságot), a T<sub>R</sub> rövidítésen a nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás vizsgálatban meghatározott retenciós időt (perc) értjük. A Zorbax ODS típusú analitikai oszlop mérete 4,6 mm×25 cm. Az NMR-spektrumok esetén a kémiai eltolódás-értékeket delta egységekben, tetrametil-szilán belső standardra vonatkoztatva adtuk meg.

#### 1. példa

[3,3-Difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(benzil-amino)-butil]-karbaminsav-benzil-észter előállítása

a) lépés: N-Benzil-oxi-karbonil-L-valinol előállítása [(XIVa) általános képletű vegyület, R<sup>3</sup>A = ØCH<sub>2</sub>OCO-, R<sup>1</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

50,0 g (0,484 mól) L-valinol és 60,0 g (0,6 mól) trietil-amin 1500 ml kloroformmal készített, 0 °C-ra hűtött oldatába 1 óra alatt 91,0 g (0,532 mól) 95%-os tisztaságú klórhangyasav-benzil-észtert csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd 2 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékhoz 1500 ml etil-acetátot adunk, és az oldatot 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot gyorskromatografálással tisztítjuk, adszorbensként 6 cm×30 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopot, eluálószerként pedig 1 : 5 térfogatarányú dietil-éter : hexán elegyet, majd tiszta dietil-étert használunk. 91,4 g fehér, viaszos, szilárd terméket kapunk. R<sub>F</sub> = 0,23 (szilikagél rétegen 50 : 50 térfogatarányú hexán : dietil-éter eleggyel futtatva).

b) lépés: N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valinál előállítása [(VIa) általános képletű vegyület, R<sup>3</sup>A = ØCH<sub>2</sub>OCO-, R<sup>1</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

87,1 g (0,686 mól) oxalil-klorid 800 ml diklór-metánnal készített, -60 °C-ra hűtött oldatába nitrogén atmoszférában, keverés közben, 0,5 óra alatt 107,2 g (1,372 mól) dimetil-szulfoxid 150 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegy hőmérséklete -45 °C-ra emelkedik. Ezután az elegyet -30 °C-ra hagyjuk melegedni, és az elegybe -30 °C-on, 45 perc alatt 81,5 g (0,343 mól), az 1. példa a) lépése szerint kapott termék 300 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet 50 percig -25 °C-on keverjük, majd -40 °C-ra hűtjük, és az elegybe 45 perc alatt -40 °C-on 177,4 g (1,372 mól) di-izopropil-etil-amin 250 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, és eközben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet 1500 ml diklór-metánnal hígítjuk, a szerves fázist 1 N vizes sósavoldattal mossuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. 98 g zöld, olajos terméket kapunk, amit további tisztítás nélkül közvetlenül felhasználunk. R<sub>F</sub> = 0,48 (szilikagél rétegen 50 : 50 térfogatarányú hexán : dietil-éter eleggyel futtatva).

c) lépés: N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valinál-dietil-acetát előállítása [(XVa) általános képletű vegyület, R<sup>1</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>A = ØCH<sub>2</sub>OCO-]

81 g (0,343 mól), az 1. példa b) lépése szerint kapott termékhez 700 g (4,723 mól) orthoangyasav-tri-etil-észtert, 800 ml abszolút etanolt és 5,0 g (0,026 mól) p-toluol-szulfonsav-monohidrátot adunk. Az elegyet 10 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot dietil-éterben oldjuk, és az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott terméket gyorskromatografálással tisztítjuk, adszorbensként szilikagélt, eluálószerként növekvő mennyiségű hexánt tartalmazó diklór-metán : hexán, végül etil-acetát : diklór-metán (30 : 70) elegyet használunk. Halvány-sárga, olajos terméket kapunk. R<sub>F</sub> = 0,21 (szilikagél rétegen 50 : 50 térfogatarányú diklór-metán : petroléter eleggyel futtatva).

d) lépés: L-Valinál-dietil-acetát előállítása [(XVIIIa) általános képletű vegyület, R<sup>1</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

147,8 g (0,478 mól), az 1. példa c) lépése szerint kapott termék, 10 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor és 1500 ml etil-acetát elegyét 1 atmoszféra hidrogén-nyomáson 2500 ml hidrogén felvételéig keverjük. Ezalatt a reakciót két alkalommal megszakítjuk, és 10–10 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátort adunk az elegyhez. Az elegyet diatómaföldön keresztül szűrjük. Ezután az elegyhez 10 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátort adunk, és az elegyet 10,92 liter hidrogén felvételéig keverjük. Az elegyet diatómaföldön keresztül szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 78,8 g halvány-sárga, olajos terméket kapunk; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +7,8°.

e) lépés: (VIIa) általános képletű vegyület előállítása; R<sup>3</sup>A = ØCH<sub>2</sub>OCO-, R<sup>1</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

3,0 g (12,7 mmól), az 1. példa b) lépése szerint kapott termék, 2,58 g (12,7 mmól) 2-brom-2,2-difluor-

ecetsav-etil-észter, 1,22 g cinkpor és 30 ml tetrahidrofurán elegyét 0,5 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyhez további 1,22 g cinkport és 2,58 g (12,7 mmól) 2-bróm-2,2-difluor-ecetsav-etil-észter adunk, és a kapott oldatot további 1 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és 150 ml etil-acetátot adunk hozzá. Az oldatot 1 mólos vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott 2,4 g nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk; adszorbensként szilikagélt, eluálószerként 35 : 65 térfogatarányú etil-acetát : hexán elegyet használunk. 0,9 g olajos terméket kapunk.  $R_f$ : 0,55 (szilikagél lemezen 35 : 65 térfogatarányú etil-acetát : hexán eleggyel futtatva).

f) lépés: (Va) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{OCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^A = -\text{CONHCH}_2\text{O}$

0,5 g (0,7 mmól), az 1. példa e) lépése szerint kapott termék, 240 ml benzil-amin és 20 ml etanol elegyét 2 órán át 65 °C-on tartjuk. A kapott oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk; adszorbensként szilikagélt, eluálószerként 15 : 85 térfogatarányú etil-acetát : kloroform elegyet használunk. 0,56 g átlátszó, olajos terméket kapunk.  $R_f$  = 0,5 (szilikagél rétegen 15 : 85 térfogatarányú etil-acetát : kloroform eleggyel futtatva).

g) lépés: (Ia) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{OCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^A = -\text{CONHCH}_2\text{O}$

0,56 g (1,34 mmól), az 1. példa f) lépése szerint kapott termék, 10 ml ecetsav-anhidrid és 10 ml dime-til-szulfoxid elegyét 24 órán át szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában keverjük. Az elegyhez 100 ml jeges vizet adunk, és az oldatot 3 órán át keverjük. A kivált 0,3 g szilárd csapadékot elkülönítjük, és vízzel és petroléterrel mossuk. A szilárd termék 78–80 °C-on olvad.

Elemzés a  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$  képlet alapján:  
számított: C: 63,1%, H: 5,78%, N: 6,69%;  
talált: C: 62,77%, 62,98%, H: 5,67%, 5,71%, N: 6,34%, 6,20%.

## 2. példa

*N*-[3,3-Difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(benzil-amino)-butil]-1-(1-oxo-6-fenil-hexil)-2-pirrolidin-karboxamid előállítása

a) lépés: (XIVb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{OCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

9,8 g (0,039 mól) N-(benzil-oxi-karbonil)-L-prolin és 4,0 g (0,039 mól) N-metil-morfolin 150 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához –20 °C-on, nitrogén atmoszférában 5,4 g (0,039 mól) klórhangyasav-izobutil-észtert adunk. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, majd –40 °C-ra hűtjük, és az elegybe 4,06 g (0,039 mól) L-valinol 75 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszakán át

keverjük. Ezután az elegyet szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot 1 N vizes sósavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd a szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 12,64 g fehér, szilárd terméket kapunk.  $R_f$  = 0,2 (szilikagél rétegen 5 : 95 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: (VIb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{OCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

8,4 g (0,066 mól) oxalil-klorid 100 ml vízmentes diklór-metánnal készített, –60 °C-os oldatába keverés közben, nitrogén atmoszférában 10,3 g (0,132 mól) dime-til-szulfoxid 40 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet –25 °C-ra hagyjuk melegedni, majd az elegybe 11,0 g (0,033 mól), a 2. példa a) lépése szerint kapott termék 40 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet 30 percig keverjük, és ezután az elegybe 17,0 g (0,132 mól) di-izopropil-etil-amin 25 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük, ügyelve arra, hogy az elegy hőmérséklete –25 °C alatti érték maradjon. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 300 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az oldatot 1 N vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, végül csökkentett nyomáson bepároljuk. 10,96 g olajos, sárga, nyers terméket kapunk, amit közvetlenül felhasználunk a következő lépésben.  $R_f$  = 0,56 (szilikagél rétegen 5 : 95 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: (XVb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{OCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

10,96 g (0,033 mól), a 2. példa b) lépése szerint kapott termék és 48,8 g (0,330 mól) orthoangyasav-tri-etil-észter 75 ml abszolút etanollal készített oldatához 0,475 g (0,0025 mól) p-toluol-szulfonsavat adunk. A reakcióelegyet 15 percig keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, és az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott sárga, olajos nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk; adszorbensként szilikagélt, eluálószerként kloroformot, majd 2,5 : 97,5 térfogatarányú növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol : kloroform elegyeket használunk. 13,18 g halványsárga, olajos terméket kapunk.  $R_f$  = 0,54 (szilikagél rétegen 2 : 98 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

d) lépés: (XVIIIb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

12,0 g (0,0296 mól), a 2. példa c) lépése szerint kapott termék, 125 ml abszolút etanol és 1,2 g (0,0296 mól) 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor elegyét 4 órán át hidrogén atmoszférában keverjük. Az elegyhez újabb 1,2 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátort adunk, és az elegyet éjszakán át 1 atmoszféra hidrogénnyomáson keverjük. Az elegy-

hez ismét 1,2 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátort adunk, és az elegyet 5 órán át 1 atmoszféra hidrogénnyomáson keverjük. Ezután az elegyhez ismét 1,2 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátort adunk, és a keverést 1 atmoszféra hidrogénnyomáson éjszakán át folytatjuk. A reakcióelegyet diatómaföldön keresztül szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 250 ml abszolút etanolban oldjuk, az oldathoz 2,0 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátort adunk, és az elegyet 2,5 órán át 1 atmoszféra hidrogénnyomáson keverjük. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 7,42 g sárga, üvegszerű terméket kapunk.  $R_f = 0,44$  (szilikagél rétegen 10 : 90 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

*e) lépés:* (XVb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{Ø}(\text{CH}_2)_5\text{CO}-$ ,  $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$

1,27 g (1,4 mmól) fenil-hexánkarbonsav, 0,230 g (1,4 mmól) karbonil-diimidazol és 20 ml tetrahidrofuran elegyét 1 órán át nitrogén atmoszférában szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 0,38 g (1,42 mól), a 2. példa d) lépése szerint kapott terméket adunk, és a kapott oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk (ezt megelőzően az elegyhez vizet és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk, és az elegyet 1 órán át keverjük), és a maradékot 50 ml etil-acetátban oldjuk. A szerves fázist elkülönítjük, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Halványsárga, olajos nyers terméket kapunk, amit gyorskromatografálással tisztítunk. Adsorbensként szilikagélt, eluálószerként 3 : 97 térfogatarányú metanol : kloroform elegyet használunk. 0,35 g átlátszó, olajos terméket kapunk.  $R_f = 0,45$  (szilikagél rétegen 66 : 33 térfogatarányú etil-acetát : hexán eleggyel futtatva).

*f) lépés:* (VIb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{Ø}(\text{CH}_2)_5\text{CO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

0,33 g (0,74 mmól), a 2. példa e) lépése szerint kapott termék és 0,14 g (0,75 mmól) p-toluol-szulfonsav 10 ml acetonnal készített oldatát 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, a szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. 0,26 g átlátszó, olajos terméket kapunk.  $R_f = 0,28$  (szilikagél rétegen 2 : 1 térfogatarányú etil-acetát : hexán eleggyel futtatva).

*g) lépés:* (VIIb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{Ø}(\text{CH}_2)_5\text{CO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

0,26 g (0,7 mmól), a 2. példa f) lépése szerint kapott termék, 0,077 g (0,88 mmól) cinkpor, 0,18 g (0,88 mmól) 2-bróm-2,2-difluor-ecetsav-etil-észter és 10 ml tetrahidrofuran elegyét 0,5 órán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyhez újabb 0,077 g (0,88 mmól) cinkport és 0,18 g (0,88 mmól) 2-bróm-2,2-difluor-ecetsav-etil-észtert adunk, és az oldatot még 2 órán át keverés és visszafolytatás közben

forraljuk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és 60 ml etil-acetáttal hígítjuk. A kapott oldatot 1 mólos vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. 0,350 g olajos terméket kapunk.  $R_f = 0,6$  (szilikagél rétegen 2 : 1 térfogatarányú etil-acetát : hexán eleggyel futtatva).

*h) lépés:* (Vb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{Ø}(\text{CH}_2)_5\text{CO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^A = -\text{CONHCH}_2\text{Ø}$

0,35 g (0,7 mmól), a 2. példa g) lépése szerint kapott termék és 0,3 ml (2,8 mmól) benzil-amin 10 ml etanollal készített oldatát 4 órán át nitrogén atmoszférában 80 °C-on, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az etanolt csökkentett nyomáson lepároljuk, és a kapott sárga, olajos nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk. Adsorbensként szilikagélt, eluálószerként 3 : 97 térfogatarányú metanol : kloroform elegyet használunk. 0,25 g halványsárga, olajos terméket kapunk.  $R_f = 0,5$  (szilikagél rétegen 3 : 97 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

*i) lépés:* (Ib) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{Ø}(\text{CH}_2)_5\text{CO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^A = -\text{CONHCH}_2\text{Ø}$

0,15 g (0,27 mmól), a 2. példa h) lépése szerint kapott termék, 2,0 ml dimetil-szulfoxid és 2,0 ml ecetsav-anhidrid elegyét éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 30 ml jeges vizet adunk, és az oldatot további 1 órán át keverjük. Ezután az elegyhez 50 ml etil-acetátot adunk. A szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott 0,12 g nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk, adsorbensként szilikagélt használunk. 0,05 g olajos terméket kapunk.  $R_f = 0,66$  (szilikagél rétegen 2 : 1 térfogatarányú etil-acetát : hexán eleggyel futtatva).

40 NMR-spektrum vonalai (DMSO- $d_6$ ): 0,83 (m, 6H), 1,2–2,2 (m, 13H), 2,5 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 4,0–4,5 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 7,2 (m, 10H), 8,3–8,55 (m, 1H), 9,7 (m, 1H) ppm.

### 3. példa

*N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valil-N-[3,3-difluor-1-(1-metil-etil-2,4-dioxo-4-(benzil-amino)-butil]-L-prolin-amid előállítása*

50 [(Ic) általános képletű vegyület,  $R^3A = \text{ØCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^A = -\text{CONHCH}_2\text{Ø}$ ]

*a) lépés:* N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valil-L-prolin-terc-butil-észter előállítása

55 56,25 g (0,244 mól) N-(benzil-oxi-karbonil)-L-valin és 60,67 g (0,45 mól) 1-hidroxi-benzotriazol 565 ml dimetil-formamiddal készített, 5 °C-os oldatához egy részletben 50,89 g (0,247 mól) diciklohexil-karbodiimidet adunk. Az elegyet 15 percig 5 °C-on keverjük, majd 38,36 g (0,224 mól) L-prolin-terc-butil-észtert adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át 5 °C-on, majd

48 órán át szobahőmérsékleten keverjük, ezután szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Az olajos maradékot 1 liter etil-acetátban oldjuk, és az oldatot egymás után 20%-os vizes citromsav-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. 92 g fehér, habszerű terméket kapunk.  $R_f = 0,9$  (szilikagél rétegen 85 : 15 térfogatarányú kloroform : etil-acetát eleggyel futtatva).

*b) lépés:* N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valil-L-prolin előállítása [(XVIIc) általános képletű vegyület,  $R^3A = \text{OCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^2 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ]

16,5 g (39,2 mmól), a 3. példa a) lépése szerint kapott termék 100 ml diklór-metánnal készített oldathoz szobahőmérsékleten 70 ml (0,90 mól) trifluor-ecetsavat adunk, és a kapott elegyet 3 órán át keverjük. Az oldatot 100 ml toluollal hígítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot toluolban felvesszük, és öt esetben ismét bepároljuk. 12,85 g cser színű, szilárd terméket kapunk.  $R_f = 0,45$  (szilikagél rétegen 5 : 95 térfogatarányú metanol : diklór-metán eleggyel futtatva).

*c) lépés:* N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valil-L-prolin-L-valinál előállítása dietil-acetátja formájában [(XVc) általános képletű vegyület;  $R^3A = \text{OCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^2 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ]

5,17 g (15,55 mmól), a 3. példa b) lépése szerint kapott termék és 2,73 g (15,55 mmól) L-valinál-diacetát [az 1. példa d) lépésében közöltek szerint kapott termék] 75 ml vízmentes tetrahydrofuranál készített oldathoz 0 °C-on, nitrogén atmoszférában 4,21 g (31,1 mmól) 1-hidroxibenzotriazol adunk. Az oldatot 15 percig keverjük, majd 3,28 g (17,1 mmól) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot, ezután 2,36 g (23,3 mmól) N-metil-morfolint adunk hozzá. Az elegyet 1 órán át 0 °C-on, majd 3 napig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot etil-acetát és víz között megoszlatjuk. A szerves fázist elválasztjuk, 1 N vizes sósavoldattal, vizes nátrium-klorid oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd ismét vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A viszkózus, olajos maradékot gyorskromatografálással tisztítjuk; adszorbensként szilikagélt, eluálószerként 30 : 70 térfogatarányú hexán : etil-acetát elegyet használunk. 0,66 g olajos terméket kapunk.  $R_f = 0,7$  (szilikagél rétegen 30 : 70 térfogatarányú hexán : etil-acetát eleggyel futtatva).

*d) lépés:* L-Valil-L-prolin-L-valinál-dietil-acetát előállítása [(XVIIIc) általános képletű vegyület,  $R^2 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ].

3,63 g (7,18 mmól), a 3. példa c) lépése szerint kapott termék, 0,5 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor és 75 ml etanol elegyét Parr-típusú rázókészülékben 3 atmoszférai hidrogénnyomáson hidrogénezzük. Az elméleti mennyiségű hidrogén felvétele után az elegyet diatómaföldön keresztül szűr-

jük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 2,5 g terméket kapunk.  $R_f = 0,3$  (szilikagél rétegen 1 : 9 térfogatarányú metanol : diklór-metán eleggyel futtatva).

*e) lépés:* N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valil-L-prolin-L-valinál előállítása [(VIC) általános képletű vegyület;  $R^3A = \text{OCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^2 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ]

150 mg p-toluol-szulfonsav, 500 mg (0,988 mmól), a 3. példa c) lépése szerint kapott termék és 70 ml aceton elegyét 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. 410 mg üvegszerű terméket kapunk.  $R_f = 0,60$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú diklór-metán : metanol eleggyel futtatva).

*f) lépés:* (VIIc) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{OCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^2 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

0,62 g (1,5 mmól), a 3. példa e) lépése szerint kapott termék, 0,13 g cinkpor, 0,336 g (1,65 mmól) 2-bróm-2,2-difluor-ecetsav-etil-észter és 9,0 ml tetrahydrofuran elegyét fél órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyhez további 0,13 g cinkport és 0,33 g (1,65 mmól) 2-bróm-2,2-difluor-ecetsav-etil-észtert adunk, és még egy órán át forraljuk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és 70 ml etil-acetátot adunk hozzá. A kapott oldatot 1 mólos vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk; adszorbensként szilikagélt, eluálószerként 30 : 70 térfogatarányú hexán : etil-acetát elegyet használunk. 0,66 g olajos terméket kapunk.  $R_f = 0,7$  (szilikagél rétegen 30 : 70 térfogatarányú hexán : etil-acetát eleggyel futtatva).

*g) lépés:* (Vc) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{OCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^2 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^A = -\text{CONHCH}_2\text{O}$

0,41 g (0,74 mmól), a 3. példa f) lépése szerint kapott termék, 0,16 ml (1,48 mmól) benzil-amin és 5 ml etanol elegyét 5 órán át 65 °C-on keverjük. A kapott oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk. 0,3 g átlátszó, olajos terméket kapunk.  $R_f = 0,6$  (szilikagél rétegen 30 : 70 térfogatarányú hexán : etil-acetát eleggyel futtatva).

*h) lépés:* (Ic) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{OCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^2 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^A = (\text{II})$  képletű csoport,  $X = -\text{NH}-$ ,  $R^B = \text{CH}_2\text{O}$

0,30 g (0,46 mmól), a 3. példa g) lépése szerint kapott termék, 4,0 ml dimetil-szulfoxid és 4,0 ml ecetsav-anhidrid elegyét nitrogén atmoszférában 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez

80 ml jeges vizet adunk, és a kapott oldatot 3 órán át keverjük. Az elegyhez 100 ml etil-acetátot adunk. A szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott 0,26 g nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk, adszorbensként szilikagél használatunk. 0,2 g fehér, habszerű terméket kapunk.  $R_f = 0,5$  (szilikagél rétegen 50 : 50 térfogatarányú etil-acetát : hexán eleggyel futtatva).

Elemzés a  $C_{32}H_{40}O_6N_4F_2 \times 1/2 H_2O$  képlet alapján:  
számított: C: 61,62%, talált: C: 61,88%, 61,57%,  
H: 6,62%, H: 6,52%, 6,46%,  
N: 8,98%; N: 8,64%, 8,73%.

#### 4. példa

2-[(1,3-Difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(12-fenil-etil-amino)-butil]-amino-karbonil]-1-pirrolidin-karbonsav-benzil-észter előállítása [(Ib) általános képletű vegyület;  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ]

a) lépés: (VIb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$

24 g (60 mmól), a 2. példa c) lépése szerint kapott termék, 2,4 g p-toluol-szulfonsav és 1600 ml acetonelegyét 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az acetont vízszugár-vákuumban lepároljuk, és a kapott olajos maradékot kloroformban felvesszük. A kloroformos oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 17,67 g (91%) ámbra színű, olajos terméket kapunk.  $R_f = 0,46$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

b) lépés: (VIIb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$

2,5 g (7,75 mmól), a 4. példa a) lépése szerint kapott termék, 1,57 g (7,75 mmól) 2-bróm-2,2-difluor-ecetsav-etil-észter, 0,505 g (7,75 mmól) aktivált cink és 125 ml vízmentes tetrahidrofuran elegyét 1 órán át nitrogén atmoszférában enyhe visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet közvetlenül a visszafolytatás alatti hőmérsékletre hagyjuk hűlni, és további 1,57 g (7,75 mmól) 2-bróm-2,2-difluor-ecetsav-etil-észtert és 0,505 g (7,75 mmól) aktivált cinket adunk hozzá. A reakcióelegyet további 3 órán át enyhe visszafolytatás közben forraljuk, majd lehűtjük, és 400 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetátos oldatot 1 mólos vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vízszugár-vákuumban bepároljuk. A kapott 3,7 g nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk; adszorbensként szilikagél, eluálószerként 1 : 1 térfogatarányú etil-acetát : hexán elegyet használunk. 1,53 g (45%) halványsárga, viaszos szilárd terméket kapunk.  $R_f = 0,45$  (szilikagél rétegen 33 : 66 térfogatarányú petroléter : etil-acetát eleggyel futtatva).

c) lépés: (VIIIb) általános képletű vegyület előállí-

tása;  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$

0,5 g (1,09 mmól), a 4. példa b) lépése szerint kapott termék, 0,26 g (2,18 mmól) 2-fenil-etil-amin és 20 ml abszolút etanol elegyét 4 órán át nitrogén atmoszférában keverés és enyhe visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, és éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot diklór-metánban oldjuk. A diklór-metános oldatot 1 N vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot gyorskromatografálással tisztítjuk; eluálószerként 98 : 2 térfogatarányú kloroform : metanol elegyet használunk. 0,35 g (60%) fehér, szilárd terméket kapunk.  $R_f = 0,2$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

d) lépés: (Ib) általános képletű vegyület előállítása;  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$

0,3 g (0,57 mmól), a 4. példa c) lépése szerint kapott termék 20 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldathoz keverés közben, szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában 2,42 g (5,72 mmól) Dess-Martin perjodinnán 5 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. Az elegyhez ezután 0,65 g (5,72 mmól) trifluor-ecetsavat adunk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 25 ml etil-acetáttal hígítjuk. A kapott elegyet telített vizes nátrium-tioszulfát-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot gyorskromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 3 : 97 térfogatarányú metanol : kloroform elegyet használunk. 0,1 g (33%) terméket kapunk.  $R_f = 0,74$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

Elemzés a  $C_{28}H_{33}F_2N_3O_6 \times 1,5 H_2O$  képlet alapján:  
számított: C: 60,42%, H: 6,50%, N: 7,55%;  
talált: C: 60,46%, H: 6,00%, N: 7,54%.

#### 5. példa

2-[(1,3-Difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(benzil-amino)-butil]-amino-karbonil]-1-pirrolidin-karbonsav-benzil-észter előállítása [(Ib) általános képletű vegyület;  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2\emptyset$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ]

a) lépés: (VIIIb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^B = -CH_2\emptyset$

A 4. példa b) lépése szerint kapott terméket a 4. példa c) lépésében leírt módon benzil-ammal reagáltatjuk. A kapott nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk; adszorbensként szilikagél, eluálószerként 2 : 98 térfogatarányú metanol : kloroform elegyet használunk. A terméket 53%-os hozammal kapjuk.  $R_f = 0,66$  (szilikagél rétegen 5 : 95 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: (Ib) általános képletű vegyület előállítása;  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2\emptyset$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$

Az 5. példa a) lépése szerint kapott terméket a 4. példa d) lépésében közölt módon oxidáljuk. A nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk; eluálószerként 2 : 98 térfogatarányú metanol : kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 38%-os hozammal kapjuk.  $R_f = 0,68$  (szilikagél rétegen 5 : 95 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a  $C_{27}H_{31}F_2N_3O_5$  képlet alapján:  
számított: C: 62,90%, H: 6,06%, N: 8,15%;  
talált: C: 62,71%, H: 6,15%, N: 7,98%.

#### 6. példa

2-[(13,3-Difluor-1-(metil-etil)-2,4-dioxo-4-(((1-tri-ciklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decil)-metil)-amino)-butill-amino)-karbonil]-1-pirrolidin-karbonsav-benzil-észter előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = CH_2$ -adamantil-,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ]

a) lépés: (XXVib) általános képletű vegyület előállítás;  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$

3,0 g (6,57 mmól), a 4. példa b) lépése szerint kapott termék 10 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában, keverés közben 13,92 g (32,85 mmól) Dess-Martin perjodinán és 140 ml vízmentes diklór-metán elegyéhez adjuk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 200 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az elegyet telített vizes nátrium-tioszulfát-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölözt szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 2,96 g (98%) terméket kapunk.  $R_f = 0,8$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

b) lépés: (XXVIIb) általános képletű vegyület előállítás;  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$

1,0 g (2,19 mmól), a 6. példa a) lépése szerint kapott termék 3 ml metanollal készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben 0,55 g 1 N vizes nátrium-hidroxid oldatot (0,55 mmól nátrium-hidroxid) adunk. A kapott oldatot 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 20 ml vízzel kezeljük, és a kapott oldatot etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázist 1 N vizes sósavoldattal pH = 2 értékre savanyítjuk, és ezután etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölözt szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olajos maradékot igen kis nyomáson szárítjuk. 0,17 g (91%) terméket kapunk.  $R_f = 0,15$  (szilikagél rétegen 95 : 5 : 0,5 térfogatarányú kloroform : metanol : ecetsav eleggyel futtatva).

c) lépés: (Ib) általános képletű vegyület előállítás;  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2$ -adamantil-,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$

0,25 g (0,586 mmól), a 6. példa b) lépése szerint kapott termék, 0,586 mmól 1-adamentán-metil-amin, 87 mg (0,645 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol és 10 ml

vízmentes tetrahidrofurán elegyéhez keverés közben, szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában 0,123 g (0,645 mmól) 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-diimid-hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a tetrahidrofuránt csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 1 N vizes sósavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölözt szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott 0,49 g nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk; eluálószerként kloroformot használunk. 0,21 g (63%) terméket kapunk.  $R_f = 0,52$  (szilikagél rétegen 99 : 1 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

Elemzés a  $C_{31}H_{41}F_2N_3O_3 \times 0,25 H_2O$  képlet alapján:  
számított: C: 64,39%, H: 7,23%, N: 7,26%;  
talált: C: 64,20%, H: 7,22%, N: 7,20%.

#### 7. példa

2-[(13,3-Difluor-1-(1-metil-etil)-4-(14-(1-metil-etil)-fenill-amino)-2,4-dioxo-butill-amino)-karbonil]-1-pirrolidin-karbonsav-benzil-észter előállítás [(Ib) általános képletű vegyület,  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = 4-[CH(CH_3)_2]\emptyset$ ,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ]

A 6. példa b) lépése szerint kapott terméket a 6. példa c) lépésében leírt módon 4-izopropil-anilinnel reagáltatjuk. A nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2 : 98 térfogatarányú metanol : kloroform elegyet használunk. A terméket 48%-os hozammal kapjuk.  $R_f = 0,48$  (szilikagél rétegen 2 : 98 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a  $C_{29}H_{35}F_2N_3O_5 \times 0,25 H_2O$  képlet alapján:  
számított: C: 63,54%, H: 6,53%, N: 7,66%;  
talált: C: 63,41%, H: 6,49%, N: 7,57%.

#### 8. példa

N-(4-Metoxi-karbonil-benzoil)- $\beta$ -alanil-N-(3,3-difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(12-fenil-etil-amino)-butil)-L-prolin-amid előállítás [(Ib) általános képletű vegyület,  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^3A = [4-(CH_3OCO)-\emptyset]-CONH(CH_2)_2CO-$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ]

a) lépés: (XIb) általános képletű vegyület előállítás;  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$

A 4. példa c) lépése szerint kapott termék, 100 ml etanol és 0,2 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor elegyét 2 órán át 1 atmoszféra hidrogénnyomáson hidrogénezzük. A reakcióelegyet diatómaföldön keresztül szűrjük, és a szűrőleplenyt etanollal mossuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 0,64 g (96%) terméket kapunk.  $R_f = 0,05$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

b) lépés: (VIIIb) általános képletű vegyület előállítás;  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-NH(CH_2)_2CO-$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$

A 8. példa a) lépése szerint kapott terméket a 6. példa c) lépésében leírt módon N-karbobenzoxi- $\beta$ -ala-

ninnal reagáltatjuk. A nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 3 : 97 térfogatarányú metanol : kloroform elegyet használunk. A terméket 68,9%-os hozammal kapjuk.  $R_f = 0,40$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

c) lépés: (VIIIb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = H_2N(CH_2)_2CO-$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$

A 8. példa b) lépése szerint előállított termék, 25 ml etanol és 0,1 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor elegyét éjszakán át szobahőmérsékletre,  $1,013 \times 10^5$  pascal hidrogénnyomáson keverjük. Az elegyet diatómaföldön keresztül szűrjük, és a szűrőleplenyt etanollal mossuk. A szűrleteket egyesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. 0,32 g (82%) terméket kapunk;  $m/e = 469$ .

NMR-spektrum vonalai (DMSO- $d_6$ ): 0,84 (m, 6H), 1,98–2,5 (m, 9H), 2,74 (m, 4H), 3,3 (m, 4H), 4,2 (m, 2H), 6,0 (m, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,5 (m, 1H), 8,74 (m, 1H) ppm.

d) lépés: (VIIIb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = [4-(CH_3OCO)\emptyset]CONH(CH_2)_2CO-$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$

97,4 mg (0,54 mmól), a 11. példa a) lépése szerint előállított 1,4-benzol-dikarbonsav-monometil-észter, 0,254 g (0,54 mmól), a 3. példa c) lépése szerint kapott termék, 0,146 g (1,08 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol és 20 ml vízmentes tetrahydrofurán elegyéhez 0 °C-on, nitrogén atmoszférában, keverés közben 0,114 g (0,59 mmól) 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-diimidhidrokloridot adunk. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A tetrahydrofuránt csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 1 N vizes sósavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografiás úton tisztítjuk, eluálószerként 97 : 3 térfogatarányú kloroform : metanol elegyet használunk. 0,219 g (64%) terméket kapunk.  $R_f = 0,42$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

e) lépés: (Ib) általános képletű vegyület előállítása;  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^3A = [4-(CH_3OCO)\emptyset]-CONH(CH_2)_2CO-$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$

A 8. példa d) lépése szerint kapott terméket a 6. példa a) lépésében leírt módon, azonban 10 ekvivalens Dess–Martin perjodinán felhasználásával oxidáljuk. A nyers terméket gyorskromatografálás tisztítjuk, eluálószerként 97 : 3 térfogatarányú kloroform : metanol elegyet használunk. A terméket 77%-os hozammal kapjuk.  $R_f = 0,46$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

Elemzés a  $C_{32}H_{38}F_2N_4O_7 \times 2 H_2O$  képlet alapján: számított: C: 57,82%, H: 6,30%, N: 8,42%; talált: C: 57,90%, H: 5,86%, N: 8,36%.

### 9. példa

*N*-(4-Karboxibenzoil)- $\beta$ -alanil-*N*-(3,3-difluor-1-*l*-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(12-fenil-etil-amino)-butil)-*L*-prolin-amid előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^3A = [4-(HOOC)\emptyset]CONH(CH_2)_2CO-$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ]

0,105 g, a 8. példa e) lépése szerint kapott termék, 1,0 ml metanol, 1,0 ml víz és 0,33 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid oldat elegyét 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 3,0 ml vizet adunk, és az elegyet etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist 1 N vizes sósavoldattal pH = 2,0 értékre savanyítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist manézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 0,080 g (78,8%) terméket kapunk.  $R_f = 0,33$  (szilikagél rétegen 95 : 5 : 0,5 térfogatarányú metanol : kloroform : ecetsav eleggyel futtatva).

Elemzés a  $C_{30}H_{34}N_4O_7F_2 \times 0,75 H_2O$  képlet alapján: számított: C: 59,27%, H: 6,02%, N: 8,91%; talált: C: 59,18%, H: 5,96%, N: 8,63%.

### 10. példa

*N*-(Benzil-oxi-karbonil)-*L*-valil-*N*-(3,3-difluor-1-*l*-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(benzil-amino)-butil)-*L*-prolin-amid előállítása [(Ic) általános képletű vegyület,  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2\emptyset$ ,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ]

a) lépés: *N*-(Benzil-oxi-karbonil)-*L*-valil-*L*-prolin-*tert*-butil-észter előállítása

56,25 g *N*-(benzil-oxi-karbonil)-*L*-valin és 60,67 g (0,45 mól) 1-hidroxi-benzotriazol 565 ml dimetilformammiddal készített oldatát 5 °C-ra hűtjük, és az oldathoz egy részletben 50,89 g (0,247 mól) diciklohexil-karbodiimidet adunk. Az elegyet további 15 percig 5 °C-on keverjük, majd 38,36 g (0,224 mól) *L*-prolin-*tert*-butil-észtert adunk hozzá. Az elegyet újabb 2 órán át 5 °C-on, majd 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Az olajos maradékot 1 liter etil-acetátban oldjuk, az oldatot 20 tömeg%-os vizes citromsav oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 92 g fehér, habszerű terméket kapunk.  $R_f = 0,9$  (szilikagél rétegen 85 : 15 térfogatarányú kloroform : etil-acetát eleggyel futtatva).

b) lépés: *N*-(Benzil-oxi-karbonil)-*L*-valil-*L*-prolin előállítása [(XVIIc) általános képletű vegyület,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ]

16,5 g (39,2 mmól), a 10. példa a) lépése szerint kapott termék 100 ml diklór-metánnal készített oldathoz szobahőmérsékleten 70 ml (0,90 mól) trifluor-ecetsavat adunk, és a kapott elegyet 3 órán át keverjük. Az oldatot 100 ml toluollal hígítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot toluolban felvesszük, és az elegyet bepároljuk. Ezt a műveletet még négyszer

megismételjük. 12,85 g cser színű, szilárd terméket kapunk.  $R_f = 0,45$  (szilikagél rétegen 5 : 95 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: L-Valinál-dietil-acetát előállítás [XVIIIa) általános képletű vegyület,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$

147,8 g (0,478 mól), a 10. példa c) lépése szerint kapott termék, 10 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor és 1500 ml etil-acetát elegyét 2500 ml hidrogén felvételéig 1 atmoszféra hidrogénnyomáson keverjük. Ez alatt az idő alatt a reakciót két alkalommal megszakítjuk, és az elegyhez 10–10 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátort adunk. A reakcióelegyet diatómaföldön keresztül szűrjük, majd a szűrlethez 10 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátort adunk, és az elegyet 10,92 liter hidrogén felvételéig keverjük. Az elegyet diatómaföldön keresztül szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 78,8 g halványsárga, olajos terméket kapunk;  $[\alpha]_D^{25} = +7,8^\circ$ .

d) lépés: N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valil-L-prolil-L-valinál-dietil-acetát előállítás [(XVc) általános képletű vegyület,  $R^3A = \emptyset CH_2COO-$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ]

5,17 g (15,55 mmól), a 10. példa b) lépése szerint kapott termék és 2,73 g (15,55 mmól), a 10. példa c) lépése szerint kapott termék 75 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához 0 °C-on, nitrogén atmoszférában 4,21 g (31,1 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol adunk. A kapott oldatot 15 percig keverjük, majd 3,28 g (17,1 mmól) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot, és ezután 2,36 g (23,3 mmól) N-metil-morfolint adunk hozzá. Az elegyet 1 órán át 0 °C-on, ezután 3 napig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot etil-acetát és víz között megoszlatjuk. A szerves fázist elválasztjuk, 1 N vizes sósavoldattal, vizes nátrium-klorid oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A viszkózus, olajos maradékot gyorskromatografálással tisztítjuk; adszorbensként szilikagél, eluálószerként 75 : 25 : 0,5 térfogatarányú diklór-metán : dietil-éter : metanol elegyet használunk. 4,4 g színtelen, olajos terméket kapunk.  $R_f = 0,55$  (szilikagél rétegen 75 : 25 : 1 térfogatarányú diklór-metán : dietil-éter : metanol eleggyel futtatva).

e) lépés: L-Valil-L-prolil-L-valinál-dietil-acetát előállítás [(VIIIc) általános képletű vegyület,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ]

3,63 g (7,18 mmól), a 10. példa d) lépése szerint kapott termék, 0,5 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátort és 75 ml etanol elegyét Parr-típusú rázógépből, 3 atmoszféra hidrogénnyomáson hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után az elegyet diatómaföldön keresztül szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 2,5 g terméket kapunk.  $R_f = 0,3$  (szilikagél lemezen 1 : 9 térfogatarányú metanol : diklór-metán eleggyel futtatva).

f) lépés: N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valil-L-prolil-L-valinál előállítás

150 mg p-toluol-szulfonsav, 500 mg (0,988 mmól), a 10. példa d) lépése szerint kapott termék és 70 ml acetoneleget 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az etil-acetátos oldatot 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. 0,410 g üvegszerű terméket kapunk.  $R_f = 0,60$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú diklór-metán : metanol eleggyel futtatva).

g) lépés: (VIIc) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \emptyset CH_2COO-$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$

0,62 g (1,5 mmól), a 10. példa f) lépése szerint kapott termék, 0,13 g cinkpor, 0,336 g (1,65 mmól) 2-bróm-2,2-difluor-ecetsav-etil-észter és 9,0 ml tetrahydrofuran elegyét 30 percig nitrogén atmoszférában visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyhez újabb 0,13 g cinkport és 0,33 g (1,65 mmól) 2-bróm-2,2-difluor-ecetsav-etil-észtert adunk, és az elegyet további 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és 70 ml etil-acetátot adunk hozzá. A kapott elegyet 1 mólos vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk; adszorbensként szilikagél, eluálószerként 30 : 70 térfogatarányú hexán : etil-acetát elegyet használunk. 0,66 g olajos terméket kapunk.  $R_f = 0,7$  (szilikagél rétegen 30 : 70 térfogatarányú hexán : etil-acetát eleggyel futtatva).

h) lépés: (Vc) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \emptyset CH_2COO-$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^A = -CONHCH_2\emptyset$

0,41 g (0,74 mmól), a 10. példa g) lépése szerint kapott termék, 0,16 ml (1,48 mmól) benzil-amin és 5 ml etanol elegyét 5 órán át 65 °C-on keverjük. A kapott oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószer csökkentett nyomáson lepároljuk. A nyers terméket szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítjuk. 0,3 g terméket kapunk.  $R_f = 0,6$  (szilikagél rétegen 30 : 70 térfogatarányú hexán : etil-acetát eleggyel futtatva).

i) lépés: (Ic) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \emptyset CH_2COO-$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^A = -CONHCH_2\emptyset$

0,30 g (0,46 mmól), a 10. példa b) lépése szerint kapott termék, 4,0 ml dimetil-szulfoxid és 4,0 ml ecetsav-anhidrid elegyét 24 órán át szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában keverjük. Az elegyhez 80 ml jeges vizet adunk, és a kapott oldatot 3 órán át keverjük. Az elegyhez 100 ml etil-acetátot adunk. A szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott 0,26 g nyers terméket szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítjuk. 0,2 g fehér, habszerű terméket kapunk.  $R_f = 0,5$  (szilikagél rétegen 50 : 50 térfogatarányú etil-acetát : hexán eleggyel futtatva).

Elemzés a  $C_{32}H_{40}O_6N_4F_2 \times 1/2 H_2O$  képlet alapján:  
számított: C: 61,62%, H: 6,62%, N: 8,98%;  
talált: C: 61,72%, H: 6,49%, N: 8,68%.

### 11. példa

*N*-(4-Metoxi-karbonil-benzoil)-*L*-valil-*N*-[3,3-difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(12-fenil-etil-amino)-butil]-*L*-prolin-amid előállítása [(Ic) általános képletű vegyület;  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^1 = CH(CH_3)_2$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = [4-(CH_3OCO)\emptyset]CO-$ ]

a) lépés: 4-(Metoxi-karbonil)-benzoesav (vagy 1,4-benzol-dikarbonsav-monometil-észter) előállítása

299,25 g (2,99 mól) króm(VI)-oxid 925 ml vízzel készített oldatába keverés közben, 0 °C-on, fél óra alatt 277,5 ml (5,2 mól) tömény kénsavat csepegtetünk. A kapott oldatot 1 óra alatt, keverés közben 92,5 g (0,564 mól) 4-(hidroxil-metil)-benzoesav-metil-észter 4,6 liter acetonnal készített, 0 °C-os oldatába csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszakán át keverjük. A felső folyadékfázist elöntjük, és a fekete, kátrányszerű maradékot acetonnal extraháljuk. A felső folyadékfázist egyesítjük az acetonos extraktummal, és az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott sötétbarna maradékot 4 liter hideg vízzel eldörzsöljük. A kivált csapadékot kiszűrjük, háromszor 1 liter vízzel mossuk, majd szárítjuk. 94,6 g (94%) terméket kapunk; a fehér, kristályos anyag 218–221 °C-on olvad.

b) lépés: (XVc) általános képletű vegyület előállítása;  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = [4-(CH_3OCO)\emptyset]CO-$

A 11. példa a) lépése szerint kapott terméket a 6. példa c) lépésében leírt módon a 3. példa d) lépése szerint előállított vegyülettel reagáltatjuk. A terméket 83%-os hozammal kapjuk.  $R_f = 0,45$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

c) lépés: (VIc) általános képletű vegyület előállítása;  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = [4-(CH_3OCO)\emptyset]CO-$

Ezt a vegyületet a 4. példa a) lépésében leírt módon állítjuk elő a 11. példa b) lépése szerint kapott vegyületből. A terméket 94%-os hozammal kapjuk.  $R_f = 0,29$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

d) lépés: (VIIc) általános képletű vegyület előállítása;  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = -OCO-CH_3$

Ezt a terméket a 4. példa b) lépésében leírt módon állítjuk elő a 11. példa c) lépése szerint kapott vegyületből. A terméket 23%-os hozammal kapjuk.  $R_f = 0,58$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

e) lépés: (Vc) általános képletű vegyület előállítása;  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = [4-(CH_3OCO)\emptyset]CO-$

A 11. példa d) lépése szerint kapott termékek a 4. példa c) lépésében leírt módon 2-fenil-etil-aminnal rea-

gáltatjuk. A terméket 64%-os hozammal kapjuk.  $R_f = 0,52$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

f) lépés: (Ic) általános képletű vegyület előállítása;

5  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = [4-(CH_3OCO)\emptyset]CO-$

Ezt a terméket a 4. példa d) lépésében leírt módon állítjuk elő a 11. példa e) lépése szerint kapott vegyületből. A terméket 66%-os hozammal kapjuk.  $R_f = 0,6$  (szilikagél rétegen 95 : 5 térfogatarányú kloroform : metanol eleggyel futtatva).

Elemzés a  $C_{34}H_{42}F_2N_4O_7 \times 0,5 H_2O$  képlet alapján:  
számított: C: 61,34%, H: 6,51%, N: 8,41%;  
talált: C: 61,48%, H: 6,39%, N: 8,06%.

### 12. példa

*N*-(4-Karboxi-benzoil)-*L*-valil-*N*-[3,3-difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(12-fenil-etil-amino)-butil]-*L*-prolin-amid előállítása [(Ic) általános képletű vegyület,  $R^3A = 4-HOC-\emptyset-CO-$ ,  $R^A = (II)$  képletű csoport,  $X = -NH-$ ,  $R^B = -CH_2CH_2\emptyset$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^2 = -CH(CH_3)_2$ ]

0,2 g (0,3 mmól), a 11. példa f) lépése szerint kapott termék 2,0 ml metanollal készített oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten 1,5 ml vizet adunk. Az elegyhez 0,68 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid oldatot (0,68 mmól nátrium-hidroxid) adunk, és a kapott oldatot 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 25 ml vizet adunk, és a vizes oldatot etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist 1 N vizes sósavoldattal pH = 2 értékre savanyítjuk, és az oldatot etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, 1 N vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 0,141 g (73%) terméket kapunk.  $R_f = 0,52$  (szilikagél rétegen 95 : 5 : 0,5 térfogatarányú kloroform : metanol : ecetsav eleggyel futtatva).

Elemzés a  $C_{33}H_{40}F_2N_4O_7 \times H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 59,99%, H: 6,40%, N: 8,48%;  
talált: C: 60,09%, H: 6,29%, N: 8,13%.

### 13. példa

2-[(13,3-Difluor-5-metil-1-(1-metil-etil)-2-oxo-hexil-amino)-karbonil]-1-pirrolidin-karbonsav-benzil-észter előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,  $R^A = -CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $R^1 = -CH(CH_3)_2$ ,  $R^3A = \emptyset CH_2OCO-$ ]

a) lépés: (XXV) általános képletű vegyület előállítása;  $R^A = -cH_2CH(CH_3)_2$ ,  $R^X = CH_3$

24,81 g (0,163 mól) 4-metil-2-oxo-pentánkarbonsav-nátriumsó 160 ml 3 : 1 térfogatarányú dimetilformamid : víz eleggyel készített oldatához keverés közben 34,72 g (0,245 mól) metil-jodidot adunk. A reakcióelegyet 72 órán át keverjük, majd 800 ml vizet adunk hozzá, és a vizes oldatot dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson

bepároljuk. A kapott nyers terméket vízsugár-vákuumban végzett desztillációval tisztítjuk. 19,95 g halvány sárga, folyékony terméket kapunk; fp.: 58–59 °C. NMR-spektrum vonalai (CDCl<sub>3</sub>): 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 2,19 (m, 1H), 2,71 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H) ppm.

b) lépés: (XXIV) általános képletű vegyület előállítása; R<sup>A</sup> = –CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>X</sup> = CH<sub>3</sub>

19,95 g (0,139 mól), a 13. példa a) lépése szerint előállított termék 125 ml diklór-metánnal készített oldathoz 0 °C-on 33,79 g (0,21 mól) dietil-amino-kén-trifluoridot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 72 órán át keverjük. Az elegyet óvatosan 1 liter jeges vízbe öntjük, szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket vízsugár-vákuumban végzett desztillációval tisztítjuk. 16,93 g átlátszó, folyékony terméket kapunk; fp.: 39–40 °C.

NME-spektrum vonalai (CDCl<sub>3</sub>): 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,97 (m, 3H), 3,87 (s, 3H) ppm.

c) lépés: (XX) általános képletű vegyület előállítása; R<sup>A</sup> = –CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

1,0 g (6,0 mmól), a 13. példa b) lépése szerint kapott termék 25 ml vízmentes dietil-éterrel készített oldathoz keverés közben, –78 °C-on, vízmentes nitrogén atmoszférában, lassú ütemben 7,2 ml 1 mólos di-izobutil-alumínium-hidrid oldatot (oldószer: hexán, 7,2 mmól di-izobutil-alumínium-hidrid) adunk. A reakcióelegyet 2 órán át –78 °C-on keverjük, majd 35 ml 1 mólos vizes kénsavoldatot adunk hozzá. A kapott elegyet 10 percig keverjük, ezután a fázisokat elválasztjuk egymástól, és a vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott 1,03 g átlátszó, olajos nyers terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

NMR-spektrum vonalai (CDCl<sub>3</sub>): 1,0 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,85 (m, 3H), 2,72 (d, J = 10,45 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 4,50 (m, 1H) ppm.

d) lépés: (XXI) általános képletű vegyület előállítása; R<sup>1</sup> = –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>A</sup> = –CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

0,87 g (0,0085 mól) nitro-izobután és 1,85 g (0,011 mól), a 13. példa c) lépése szerint kapott termék elegyéhez keverés közben 1,5 g (0,011 mól) kálium-karbonátot adunk, és a reakcióelegyet éjszakán át keverjük. Az elegyhez 10 ml vizet adunk, majd 1 N vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A savas elegyet dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk; adszorbensként szilikagélt, eluálószerként diklór-metánt használunk. 1,2 g terméket kapunk. R<sub>f</sub> = 0,6 (szilikagél rétegen diklór-metánnal futtatva).

e) lépés: (XXII) általános képletű vegyület előállítása; R<sup>1</sup> = –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>A</sup> = –CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

0,39 g (10,3 mmól) lítium-alumínium-hidrid 10 ml vízmentes dietil-éterrel készített szuszpenziójába keverés közben, vízmentes nitrogén atmoszférában 0,72 g (3,44 mmól), a 13. példa d) lépése szerint kapott termék 5 ml vízmentes dietil-éterrel készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd óvatosan 1 ml vizet, és ezután 20 ml 20 tömeg%-os vizes kálium-nátrium-tartarát oldatot adunk hozzá. Az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 0,49 g terméket kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel. R<sub>f</sub> = 0,42 (szilikagél rétegen diklór-metánnal futtatva).

f) lépés: (Vb) általános képletű vegyület előállítása; R<sup>3</sup>A = ØCH<sub>2</sub>OCO–, R<sup>1</sup> = –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>A</sup> = –CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

0,185 g (0,75 mmól) N-(benzil-oxi-karbonil)-prolin, 0,062 ml (0,75 mmól) N-metil-morfolin és 5,0 ml tetrahydrofuran –15 °C-os oldathoz nitrogén atmoszférában 0,097 ml (0,75 mmól) klórhangyasav-izobutil-észtert adunk. A reakcióelegyet fél órán át –15 °C-on keverjük, majd –40 °C-ra hűtjük, és az elegyhez óvatosan a 13. példa e) lépése szerint kapott termék 2,0 ml tetrahydrofuranal készített oldatát adjuk. Az elegyet éjszakán alatt lassú ütemben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Ezután az elegyet szűrjük, és a szűrletből csökkentett nyomáson lepároljuk a tetrahydrofuránt. A maradékhoz etil-acetátot adunk, a szerves oldatot 1 N vizes sósavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletből csökkentett nyomáson lepároljuk az etil-acetátot. A kívánt terméket kapjuk. R<sub>f</sub> = 0,45 (szilikagél rétegen 5 : 95 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

g) lépés: (Ib) általános képletű vegyület előállítása; R<sup>3</sup>A = ØCH<sub>2</sub>OCO–, R<sup>1</sup> = –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>A</sup> = –CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

A 13. példa f) lépése szerint kapott terméket az 1. példa g) lépésében leírt módon oxidáljuk. A nyers terméket gyorskromatografálással tisztítjuk; eluálószerként 2 : 98 térfogatarányú metanol : kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 40%-os hozammal kapjuk. R<sub>f</sub> = 0,75 (szilikagél rétegen 5 : 95 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

NMR-spektrum vonalai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,87 (m, 12H), 1,9 (m, 8H), 3,4 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 7,3 (m, 5H), 8,39 (m, 1H) ppm.

#### 14. példa

N-[4-((4-Klór-fenil)-szulfonil-aminol-karbonil)-benzoi]-L-valil-N-[3,3-difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(12-fenil-etil-amin)-butil]-L-prolin-amid előállítása [(Ic) általános képletű vegyület; R<sup>A</sup> = (II) képletű csoport, X = –NH–, R<sup>B</sup> = –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ø, R<sup>2</sup> = –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>A = [4-(/4-Cl-Ø/-SO<sub>2</sub>-NH-CO)-Ø]-CO–]

14 mg (0,073 mmól) p-klór-benzol-szulfonamid 2,0 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában 9,8 mg (0,08 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridint adunk. A kapott oldathoz 15,34 mg (0,08 mmól) 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-diimid-hidrokloridot, és ezután 47 mg (0,075 mmól), a 12. példa szerint kapott terméket adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyhez újabb 20 ml diklór-metánt adunk. A kapott oldatot 1 N vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott 40 mg maradékot gyorskromatográfálással tisztítjuk; adszorbensként kis pH-értékű szilikagél, eluálószerként 99 : 1 térfogatarányú kloroform : metanol elegyet használunk. 20,6 mg (35%) fehér, porszerű terméket kapunk.  $R_f = 0,32$  (szilikagél rétegen 98 : 2 : 0,1 térfogatarányú kloroform : metanol : ecetsav eleggyel futtatva). Nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás vizsgálat eredménye:  $T_R = 21,01$  perc (eluálószer: 55 : 35 : 15 : 0,1 térfogatarányú víz : metanol : tetrahidrofurán : trifluor-ecetsav elegy; átfolyási sebesség: 2 ml/perc; a vizsgálatot Phenomenex Zorbax C-8 analitikai oszlopon végeztük; az oszlop mérete: 4,6 mm×35 cm). NMR-spektrum vonalai (DMSO- $d_6$ ): 0,90 (m, 12H), 1,68–2,13 (m, 6H), 2,73 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 7,2 (m, 5H), 7,7 (m, 2H), 7,92 (m, 6H), 8,29 (d,  $J = 8,57$  Hz, 1H), 8,73 (d,  $J = 7,75$  Hz, 1H), 9,19 (m, 1H) ppm.

#### 15. példa

2-[(1,3-Difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-oktil-amino)-karbonil]-1-pirrolidin-karbonsav-benzilészter előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,  $R^3A = \text{ØCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^A = \text{(II)}$  képletű csoport,  $X = \text{CH}_2$ ,  $R^B = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ]

a) lépés: (IXb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{ØCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

1,0 g (2,19 mmól), a 4. példa b) lépése szerint kapott termék 15 ml metanollal készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben 2,75 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid oldatot (2,75 mmól nátrium-hidroxid) adunk. A kapott oldatot 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 7,5 ml vízzel hígítjuk, és a kapott oldatot etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist 1 N vizes sósavoldattal pH = 2 értékre savanyítjuk, és a savas vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 0,883 g (94,1%) fehér, száraz, habszerű terméket kapunk.  $R_f = 0,1$  (szilikagél rétegen 95 : 5 : 0,5 térfogatarányú kloroform : metanol : ecetsav eleggyel futtatva).

b) lépés: (XIIb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{ØCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

0,48 g (1,12 mmól), a 15. példa a) lépése szerint kapott termék, 0,11 g (1,12 mmól) O,N-dimetil-hidroxi-lamin-hidroklorid, 0,3 g (2,24 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol és 0,11 g (1,12 mmól) N-metil-morfolin

10 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához 0,24 g (1,23 mmól) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük. Az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 1 N vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 0,42 g terméket kapunk.  $R_f = 0,38$  (szilikagél rétegen 5 : 95 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: (Vb) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{ØCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^A = \text{(II)}$  képletű csoport,  $X = \text{CH}_2$ ,  $R^B = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

0,2 g (0,42 mmól), a 15. példa b) lépése szerint kapott termék vízmentes tetrahidrofuránnal készített, 0 °C-os oldatába 0,65 ml 2,6 mólos tetrahidrofurános n-butyl-magnézium-klorid-oldatot (1,68 mmól n-butyl-magnézium-klorid) csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd 10 ml 1 N vizes sósavoldatot adunk hozzá, és az oldatot etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott nyers terméket gyorskromatográfálással tisztítjuk; eluálószerként 2 : 3 térfogatarányú etil-acetát : hexán elegyet használunk. 0,138 g fehér, szilárd terméket kapunk.  $R_f = 0,53$  (szilikagél rétegen 1 : 1 térfogatarányú etil-acetát : hexán eleggyel futtatva).

d) lépés: (Ib) általános képletű vegyület előállítása;  $R^3A = \text{ØCH}_2\text{OCO}-$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^A = \text{(II)}$  képletű csoport,  $X = \text{CH}_2$ ,  $R^B = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

0,13 g (0,28 mmól), a 15. példa c) lépése szerint kapott termék 2 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 30 mg (0,28 mmól) trifluor-ecetsavat és 0,24 g (0,56 mmól) Dess–Martin perjudinánt adunk. Az elegyet éjszakán át keverjük, majd etil-acetáttal hígítjuk, telített vizes nátrium-tioszulfát oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott nyers terméket gyorskromatográfálással tisztítjuk; eluálószerként 30 : 70 térfogatarányú etil-acetát : hexán elegyet használunk. 0,125 g átlátszó, olajos terméket kapunk; a hozam 100%-os.  $R_f = 0,3$  (szilikagél rétegen 30 : 70 térfogatarányú etil-acetát : hexán eleggyel futtatva).

Elemzés a  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5 \times 0,5 \text{H}_2\text{O}$  képlet alapján:  
számított: C: 60,62%, H: 6,99%, N: 5,89%;  
talált: C: 60,51%, H: 6,80%, N: 5,82%.

#### 16. példa

N-[4-((Fenil-szulfonil)-aminol-karbonil)-benzoi]-L-(vagy D,L- vagy D-)-valil-N-[3,3-difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(2-fenil-etil-amino)-butil]-L-(vagy D,L- vagy D-)-prolin-amid előállítása [(Ic) általános képletű vegyület,  $R^A = \text{(II)}$  képletű csoport,  $X = \text{NH}$ ,  $R^B = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ø}$ ,  $R^2 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^3A = [4-(\text{Ø}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO})-\text{Ø}]-\text{CO}-]$

A 14. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy p-klór-benzol-szulfonamid helyett benzol-szulfonamidot használunk. A cím szerinti vegyületet (L,L-izomer) 216–217,5 °C-on olvadó szilárd anyagként kapjuk;  $[\alpha]_D^{25} = -61,8^\circ$  ( $c = 0,275$ , metanolban).

Megismételjük a fenti eljárást azzal az eltéréssel, hogy racém N-(4-karboxi-benzoil)-valil-N-[3,3-difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(2-fenil-etil/-amino)-butil]-prolin-amidból indulunk ki. A kapott racém vegyület 215–217 °C-on olvad; a termék optikai forgatóképessége 0.

Megismételjük a fenti eljárást azzal az eltéréssel, hogy N-(4-karboxi-benzoil)-D-valil-N-[3,3-difluor-1-(1-metil-etil)-2,4-dioxo-4-(2-fenil-etil/-amino)-butil]-D-prolin-amidból indulunk ki. Az így kapott vegyület optikai forgatóképessége:  $[\alpha]_D^{25} = 61,3^\circ$  ( $c = 0,275$ , metanolban).

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű difluor-ke-ton-peptidek – a képletben

a # jellel jelölt aszimmetriacentrum és az adott esetben jelen lévő további aszimmetriacentrum(ok) R, S vagy RS konfigurációjúak,

R<sup>1</sup> 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

Z vegyértékkötést, pirrolidin-1-il-2-karbonil-csoportot vagy –NH–CH(R<sup>2</sup>)–CO-pirrolidin-1-il-2-karbonil-csoportot jelent, és az utóbbi képletben R<sup>2</sup> izopropil-csoportot jelent,

R<sup>3</sup> fenil-(1–6 szénatomos)-alkil-csoportot, fenil- vagy halogén-fenil-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoportot, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-CONH-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot, karboxi-fenil-CONH-(1–4 szénatomos)-alkil-csoportot, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-csoportot vagy karboxi-fenil-csoportot jelent,

A –CO– vagy –O–CO– csoportot jelent, és

R<sup>A</sup> 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy (II) általános képletű csoportot képvisel, és az utóbbi képletben X –NH– csoportot jelent, és ugyanakkor

R<sup>B</sup> jelentése fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-, adamantil-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy (1–4 szénatomos alkil)-fenil-csoport, vagy

X –CH<sub>2</sub>– csoportot jelent, és ugyanakkor

R<sup>B</sup> 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel –

és az R<sup>3</sup> csoportban karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek bázissal képezett, gyógyászati lag alkalmazható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) valamely (V) általános képletű vegyületet – a képletben R<sup>3</sup>, A, Z, R<sup>1</sup> és R<sup>A</sup> jelentése a tárgyi körben megadott – oxidálunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R<sup>A</sup> (II) általános képletű csoportot jelent, és ebben a képletben X –NH– csoportot jelent, R<sup>B</sup>, R<sup>1</sup>, Z, R<sup>3</sup> és A jelentése pedig a tárgyi kör szerinti, valamely (XXVII) általános képletű vegyületet – a képletben R<sup>3</sup>, A, Z és R<sup>1</sup> jelentése a tárgyi kör szerinti –

valamely H<sub>2</sub>N–R<sup>B</sup> általános képletű aminnal reagáltatunk – a képletben R<sup>B</sup> jelentése a tárgyi kör szerinti –, és kívánt esetben

(i) valamely így kapott, az R<sup>3</sup> szubsztituensben 5 karbonsavészter-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizálunk, vagy

(ii) valamely így kapott, R<sup>3</sup> szubsztituensként karboxi-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet fenil- vagy halogén-fenil-szulfonammiddal 10 reagáltatunk, és/vagy

(iii) valamely így kapott, az R<sup>3</sup> szubsztituensben karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet gyógyászati lag alkalmazható bázissal képezett sójává alakítunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R<sup>1</sup> izopropilcsoportot, a Z csoportban adott esetben szereplő R<sup>2</sup> szubsztituens izopropilcsoportot, A karbonil-csoportot és R<sup>3</sup> fenil- vagy 4-klór-fenil-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

3. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket – a képletben R<sup>3</sup>, A, Z, R<sup>1</sup> és R<sup>A</sup> jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy az R<sup>3</sup> szubsztituensben karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek bázissal képezett, gyógyászati lag alkalmazható sóit a szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük, és ismert gyógyszeres technológiai műveletekkel gyógyászati készítményekké alakítjuk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

4. Eljárás az (I) általános képletű difluor-ke-ton-peptidek – a képletben

a # jellel jelölt aszimmetriacentrum és az adott esetben jelen lévő további aszimmetriacentrum(ok) R, S vagy RS konfigurációjúak,

R<sup>1</sup> 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

Z vegyértékkötést, pirrolidin-1-il-2-karbonil-csoportot vagy –NH–CH(R<sup>2</sup>)–CO-pirrolidin-1-il-2-karbonil-csoportot jelent, és az utóbbi képletben R<sup>2</sup> izopropil-csoportot jelent,

R<sup>3</sup> fenil-(1–6 szénatomos alkil)-csoportot, fenil- vagy halogén-fenil-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoportot, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-CONH-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot, karboxi-fenil-CONH-(1–4 szénatomos)-alkil-csoportot, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-csoportot vagy karboxi-fenil-csoportot jelent,

A –CO– vagy –O–CO– csoportot jelent, és

R<sup>A</sup> 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy (II) általános képletű csoportot képvisel, és az utóbbi képletben X –NH– csoportot jelent, és ugyanakkor

R<sup>B</sup> jelentése fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-, adamantil-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy (1–4 szénatomos alkil)-fenil-csoport, vagy

X –CH<sub>2</sub>– csoportot jelent, és ugyanakkor

R<sup>B</sup> 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel –

60 és az R<sup>3</sup> csoportban karboxilcsoportot tartalmazó (I)

általános képletű vegyületek bázissal képezett, gyógyászatilag alkalmazható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^3$ , -A, Z,  $R^1$  és  $R^A$  jelentése a tárgyi körben megadott – oxidálunk, és kívánt esetben egy így kapott, az  $R^3$  szubsztituensben karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmazható bázissal képezett sójává alakítunk. (Elsőbbsége: 1985. 06. 07.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $R^1$  izopropilcsoportot, a Z csoportban adott esetben szereplő  $R^2$  szubsztituens izopropilcsoportot, A karbonilcsoportot és  $R^3$  fenil- vagy 4-klór-fenil-szulfonil-amino-kar-

bonil-fenil-csoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk. (Elsőbbsége: 1985. 06. 07.)

6. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 4. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket – a képletben  $R^3$ , A, Z,  $R^1$  és  $R^A$  jelentése a 4. igénypontban megadott – vagy az  $R^3$  szubsztituensben karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek bázissal képezett, gyógyászatilag alkalmazható sóit a szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük, és ismert gyógyszer technológiai műveletekkel gyógyászati készítményekké alakítjuk. (Elsőbbsége: 1985. 06. 07.)

