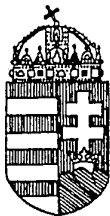


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 370 B

(21) A bejelentés száma: 276/86
(22) A bejelentés napja: 1986. 01. 21.
(30) Elsőbbségi adatok:
85/01522 1985. 01. 22. GB
85/01523 1985. 01. 22. GB
85/01524 1985. 01. 22. GB

(51) Int. Cl.⁵

C 07 K 5/06

C 07 K 5/08

C 07 K 5/10

A 61 K 37/02

(40) A közzététel napja: 1986. 09. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 10. 28. SZKV 92/10

(72) Feltalálók:

Bergeson, Scott Haven, Wilmington, Delaware (US)
Edwards, Philip Duke, Wilmington, Delaware (US)
Schwartz, John Anthony, Wilmington, Delaware (US)
Shaw, Andrew, Wilmington, Delaware (US)
Stein, Marc Morris, Wilmington, Delaware (US)
Trainor, Diane Amy, Wilmington, Delaware (US)
Wildonger, Richard Alan, Wilmington, Delaware (US)
Wolanin, Donald John, Wilmington, Delaware (US)

(73) Szabadalmaz:

ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware (US)

(54) **Eljárás HLE-inhibitor hatású peptid-származékok és az ezeket
hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű
peptidek előállítására – a képletben

R¹ izopropilcsoportot jelent, és

Q (a), (b) vagy (c) általános képletű csoportot képvisel, és az utóbbi képletekben

A –OCO–, –CO–, –NHCO– vagy –SO₂–csoportot jelent,

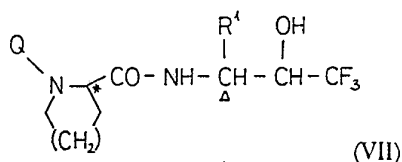
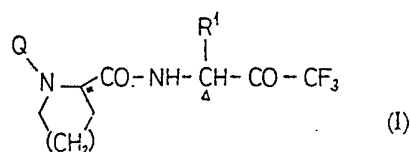
R³ adott esetben szubsztituált alkil- vagy fenilcsoportot vagy szubsztituált alkenil- vagy cikloalkilcsoportot jelent,

R² fenilcsoportot vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoportot jelent,

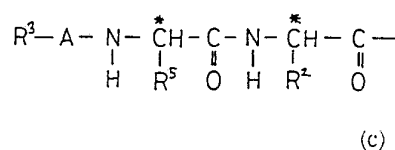
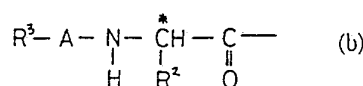
R⁵ alkil-, fenil-(alkoxi-karbonil)-amino-alkil- vagy fenil-(alkoxi-karbonil)-alkil-csoportot jelent,

és a csillaggal jelölt szénatom S konfigurációjú, míg a Δ-val jelölt szénatomok R, S vagy RS konfigurációjúak.

Ezeket a vegyületeket a (VII) általános képletű vegyületek oxidálásával állítják elő.



R³ – A – (a)



A találmány tárgya eljárás új, trifluor-metil-keto-csoporttal szubsztituált peptid-származékok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerint előállítható új vegyületek humán leukocita elasztáz (HLE) inhibitor hatással rendelkeznek, és az ilyen inhibitor-hatást igénylő farmakológiai és diagnosztikai vizsgálatokban, továbbá a szövetdegenerációval járó megbetegedések, így pulmonáris emphysema, arteriosclerosis, reumás ízületi gyulladás és csont-ízületi gyulladás kezelésére használhatók fel.

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

R¹ alkilizopropilcsoportot jelent, és

Q (a), (b) vagy (c) általános képletű csoportot képvisel, és az utóbbi képletekben

A –OCO–, –CO–, –NHCO– vagy –SO₂–csoportot jelent,

R³ jelentése adamantilcsoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 20

fenilcsoport, naftilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-(1–14 szénatomos)-alkil-csoport, 25

karboxi-(1–14 szénatomos)-alkil-csoport, fenoxi-(1–6 szénatomos)-alkil-csoport, morfolino-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, tienil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, adamantil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, 30

piridil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino-(1–6 szénatomos)-alkil-csoport, di-[fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi]-(3–8 szénatomos)-alkil-csoport, fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino- 35

(1–6 szénatomos)-alkil-csoport, fenoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-karbonil-amino-

(1–6 szénatomos)-alkil-csoport, (1–6 szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino-(1– 40

4 szénatomos)-alkil-csoport, fenil-karbonil-amino-1–4 szénatomos alkil-

csoport, difenil-(1–4 szénatomos)-alkil-karbonil-amino-

(1–6 szénatomos)-alkil-csoport, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)- 45

alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-amino-karbonil-

(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, di-[fenoxi]-(3–8 szénatomos)-alkil-csoport, 50

(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-fenil-amino-

karbonil-amino-(1–6 szénatomos)-alkil-cso-

port, karboxi-fenil-amino-karbonil-amino-(1– 6 szénatomos)-alkil-csoport, 55

fenil-szulfonil-amino-(1–6 szénatomos)-alkil-

csoport, fenil-szulfonil-amino-karbonil-(1–4 szénato-

mos)-alkil-csoport, (1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

karboxi-fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

naftil-szulfonil-amino-karbonil-(1–4 szénato-

mos)-alkil-csoport, adamantil-szulfonil-amino-karbonil-(1–4 szén-

atomos)-alkil-csoport, amino-karbonil-fenoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-

csoport, amino-karbonil-(1–4 szénatomos)-alkil-fenoxi-

(1–6 szénatomos)-alkil-csoport, (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-fenoxi-(1–

4 szénatomos)-alkil-csoport, (halogén-fenil)-szulfonil-amino-karbonil-fenil-

(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, piridil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

amino-karbonil-amino-karbonil-(2–4 szénato-

mos)-alkenil-csoport, (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-fenil-(2–

4 szénatomos)-alkenil-csoport, karboxi-fenil-(2–4 szénatomos)-alkenil-cso-

port, (halogén-fenil)-szulfonil-amino-karbonil-fenil-

(2–4 szénatomos)-alkenil-csoport, (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-3–6 szénato-

mos cikloalkil-csoport, karboxi-(3–6 szénatomos)-cikloalkil-csoport,

mono- vagy dihalogén-fenil-csoport, (1–4 szénatomos)-alkoxi-fenil-csoport,

(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-fenil-cso-

port, karboxi-fenil-csoport, hidroxifénil-csoport,

egy halogénatommal és egy aminocsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

(1–4 szénatomos)alkil-karbonil-amino-fenil-

csoport, (1–4 szénatomos)alkil-szulfonil-amino-karbo-

nil-fenil-csoport, fenil-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoport,

(halogén-fenil)-szulfonil-amino-karbonil-fenil-

csoport, naftil-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoport,

(nitro-fenil)-szulfonil-amino-karbonil-fenil-

csoport, (halogén-fenil)-szulfonil-(N-/fenil-(1–4 szén-

atomos)-alkil/-amino)-karbonil-fenil-csoport,

vagy oxo-pirrolidinil-(1–4 szénatomos)-alkil-cso-

port, R² jelentése

etilcsoport, izopropilcsoport, fenilcsoport,

fenil-metil-csoport, fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-ami-

no-butyl-csoport, fenil-szulfonil-amino-butyl-csoport,

fenil-szulfonil-amino-karbonil-etil-csoport,

vagy

fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-etil-csoport, és
 R^5 jelentése
 butilcsoport,
 fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino-butil-csoport, vagy
 fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-etil-csoport,

és a csillaggal jelölt szénatom S konfigurációjú, míg a Δ -val jelölt szénatomok R, S vagy RS konfigurációjúak.

A Q helyén (a) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek az (Ia) általános képletnek, a Q helyén (b) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek az (Ib) általános képletnek, míg a Q helyén (c) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek az (Ic) általános képletnek felelnek meg. Az áttekinthetőség érdekében az (I) általános képletű vegyületeket a következőkben (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletekkel jelöljük.

A későbbiekben ismertetendő (A) és (B) szintézis-úttal az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű vegyületek olyan izomer-elegeit kapjuk, amelyekben a Δ -val megjelölt szénatomok R és S konfigurációjúak, míg a (C) és (D) szintézis-úttal lényegében tiszta, egyedi enantiomereket kapunk. Előnyösek azok az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű vegyületek, amelyekben a Δ -val megjelölt szénatom S konfigurációjú.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű trifluor-metil-kezon-származékok a (IIIa), (IIIb) és (IIIc) általános képletnek megfelelő hidrátok, továbbá egyéb szolvátok formájában is képződhetnek. Az (I) általános képlet a hidrátokat és szolvátokat is magában foglalja.

A találmány szerint előállítható új peptid-származékok előnyös képviselői a 6., 11., 15–18., 20–28., 51–56., 58., 59., 62., 63., 65., 68., 71., 72., 74., 75., 77–79., 82., 84–91., 93–111., 114., 115., 117., 119. és 121–126. példa szerint előállított vegyületek. Különösen előnyösek a 16., 24., 27., 52., 58., 71., 74., 77–79., 85., 89., 93–96., 98., 100., 104–107., 110., 114., 115., 119. és 123–125. példában leírt vegyületek. Kiemelkedően előnyösek a 77., 95., 104., 114. és 115. példában ismertetett származékok.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy a (VII) általános képletű alkoholokat – a képletben R^1 és Q jelentése a fenti – oxidálószerrel reagáltatjuk, majd kívánt esetben

(i) a Q csoport részét képező R^3 csoportban karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására az R^3 csoportban karbonsavészter-csoportot tartalmazó megfelelő (I) általános képletű vegyületeket lúgosan hidrolizáljuk,

(ii) kívánt esetben a Q csoport részét képező R^3 csoportban szulfonil-amino-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására az R^3 csoportban karboxilcsoportot tartalmazó megfelelő (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő szulfonamidokkal reagáltatjuk,

mimellett optikailag aktív végtermékek előállítására optikailag aktív kiindulási anyagokat használunk, vagy az optikailag aktív végtermékeket ismert módon különítjük el a racém végtermékekből.

Az (I) általános képletű vegyületeket a szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával ismert módon gyógyászati készítményekké alakíthatjuk.

A (VII) általános képletű kiindulási anyagok – a Q csoport jellegétől függően – (VIIa), (VIIb) és (VIIc) általános képletű vegyületek lehetnek. Az áttekinthetőség érdekében a (VII) általános képletű kiindulási anyagokat a következőkben a (VIIa), (VIIb) és (VIIc) általános képletekkel jelöljük.

A (VIIa), (VIIb) és (VIIc) általános képletű kiindulási anyagok előállítására és azoknak a kívánt (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű vegyületekké alakítására a következő szintézis-utakat alkalmazzuk:

(A) szintézis-út:

Az 1. lépésben az (V) általános képletű aminoalkoholokat állítjuk elő; ezeket a vegyületeket rendszerint hidrokloridjaik formájában különítjük el. A megfelelően szubsztituált $R^1CH_2NO_2$ általános képletű nitroalkánokat (amelyek ismert vegyületek vagy ismert módszerekkel állíthatók elő) Henry-kondenzációban [McBee, E. T. és munkatársai: J. Am. Chem. Soc. 78, 4053 (1956)] $CF_3CH(OH)OCH_2CH_3$ általános képletű trifluor-acetaldehid-etil-hemiacetállal reagáltatva (VI) általános képletű nitro-alkoholokat állítunk elő. Ezeket a vegyületeket 2(RS),3(RS) és 2(RS),3(SR) izomerek elegyeiként kapjuk [lásd például az 1. példa b) lépését]. A (VI) általános képletű vegyületek nitrocsoportját ezután megfelelő redukálószerrel, például az 1. példa c) lépésében leírt módon redukáljuk. Az (V) általános képletű amino-alkoholokat 2(RS),3(RS) és 2(RS),3(SR) izomerek elegyeiként kapjuk, és közvetlenül felhasználjuk a szintézis következő lépésében.

A 2. lépésben az (V) általános képletű vegyületeket önmagukban ismert módszerekkel [lásd például Bodanszky M.: „Principles of Peptides Synthesis” Springer Verlag, Berlin (1984) és „The Peptides: Analysis, Synthesis and Biology (szerk.: E. Gross, J. Meienhofer; kiadó: Academic Press, New York, 1979–1983) 1–5. kötet] a megfelelő (IVa), (IVb), illetve (IVc) általános képletű közbenső termékekké alakítjuk. A nitrogénatomon megfelelő védőcsoportot hordozó gyűrűs aminosavakból (például benzil-oxi-karbonil-prolinból) ismert peptid-kapcsolási módszerekkel és az aminosocsoport védőcsoportjának lehasításával állítjuk elő a (IVa) általános képletű vegyületeket. Hasonlóan állítjuk elő a (IVb) és (IVc) általános képletű vegyületeket az aminocsoporton megfelelő védőcsoportot hordozó dipeptid-karbonsavakból, illetve tripeptid-karbonsavakból. Ugyanezzel a módszerrel a (IVa) általános képletű vegyületeket (IVb) vagy (IVc) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk. Amennyiben az eljárás során az egyedi izomereket nem választjuk el egymástól, a termékeket 2(RS),3(RS) és 2(RS),3(SR) izomerek elegyeiként kapjuk.

A 3. lépésben a (IVa), (IVb) vagy (IVc) általános

képletű vegyületeket (VIIa), (VIIb), illetve (VIIc) általános képletű közbenső terméké alakítjuk úgy, hogy a (IVa), (IVb), illetve (IVc) általános képletű vegyületeket amid-, karbamid-, uretán- vagy szulfonamid-képző reagensekkel, például savkloridokkal, savanhidridekkel, vegyes anhidridekkel, izocianátokkal, karbonátokkal, például 4-nitro-fenil-karbonátokkal [előállításukat Kunz, H. és munkatársai ismertetik, Angew. Chem. Int. Ed. 22, 783–784 (1983)], klórhangyasav-észterekkel, szulfonil-kloridokkal vagy szulfinil-kloridokkal reagáltatjuk, majd a kapott termékeket ismert módon oxidáljuk. Amennyiben az eljárás során az egyedi izomereket nem választjuk el egymástól, a termékeket 2(RS),3(SR) és 2(RS),3(RS) izomerek elegyeiként kapjuk.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy megfelelő kapcsolási, racemizálási, védőcsoport-lehasítási és hasonló műveletek alkalmazása esetén a 2. és 3. lépésben ismertetett reakciók sorrendjét megváltoztathatjuk. Így például megfelelő körülmények között a (VIIa) általános képletű közbenső termékeket az (V) általános képletű vegyületekből, a (VIIb) általános képletű közbenső termékeket az (V) vagy (IVa) általános képletű vegyületekből, míg a (VIIc) általános képletű közbenső termékeket az (V), (IVa) vagy (IVb) általános képletű vegyületekből közvetlenül is előállíthatjuk.

A 4. lépésben a (VIIa), (VIIb) vagy (VIIc) általános képletű közbenső termékeket oxidációval (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű végtermékké alakítjuk. Oxidálószerként például a következő anyagokat alkalmazhatjuk: oxalil-klorid, dimetil-szulfoxid és egy tercier amin elegye [lásd Marx, M. és munkatársai: J. Org. Chem. 49, 788–793 (1984); a legkedvezőbb eredményeket 10–20 ekvivalens oxidálószer felhasználásakor kapjuk], ecetsav-anhidrid és dimetil-szulfoxid elegye, króm-trioxid–piridin komplex metilén-kloridos közegben, továbbá 1,1,1-triacetoxi-2,1-benzoxijód-3(3H)-on [Dess–Martin perjodinán; lásd Dess, D. B. és munkatársai: J. Org. Chem. 48, 4155–4156 (1983)]. A legelőnyösebb oxidálószer a Dess–Martin perjodinán bizonyult. Amennyiben az eljárás során az egyedi izomereket nem választjuk el egymástól, az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű vegyületeket lényegében két diasztereoizomer elegye formájában kapjuk, feltéve, hogy a (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletekben csillaggal jelölt aszimmetriacentrumok optikailag tiszták. A 3-as helyzetű szénatom (RS) konfigurációjú.

Az 5. lépésben a fentiek szerint kapott (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű vegyületeket elszappanosítással, kapcsolással és/vagy védőcsoport-lehasítással más (Ia), (Ib), illetve (Ic) általános képletű vegyületekké alakítjuk. A kapott termékek konfigurációja megegyezik a kiindulási anyagokéval.

(B) szintézis-út:

Ez a módszer az (A) szintézis-útnál előnyösebben alkalmazható a kívánt termékek előállítására.

Az 1. lépésben az (A) szintézis-út 1. lépésében közölték szerint előállított racém (VI) általános képletű vegyületekből frakcionált desztillációval és kristályosítással elkülönítjük a 2(RS),3(RS)-izomertól lé-

nyegében mentes 2(RS),3(SR) izomer-párt. Ezután a (VI) általános képletű nitro-alkohol nitrocsoportját aminocsoporttá redukáljuk, célszerűen úgy, hogy a (VI) általános képletű vegyületet 10%-os palládium/csonszén katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A másik izomer-pártól lényegében mentes, 2(RS),3(SR)-konfigurációjú (V) általános képletű vegyületeket kapjuk. Megjegyezzük, hogy kiindulási anyagokként a 2(RS),3(RS)-konfigurációjú (VI) általános képletű vegyületeket is felhasználhatjuk; ekkor ugyanilyen konfigurációjú (V) általános képletű vegyületekhez jutunk.

A 2. lépés megegyezik az (A) szintézis-út 2. lépésével, azonban kiindulási anyagként a (B) szintézis-út 1. lépése szerint kapott (V) általános képletű aminokat használjuk fel. A termékeket lényegében tiszta 2(RS),3(SR)-izomerek formájában kapjuk.

A 3. lépés megegyezik az (A) szintézis-út 3. lépésével, azonban a (B) szintézis-út 2. lépése szerint kapott közbenső termékekből indulunk ki. A termékeket lényegében tiszta 2(RS),3(SR)-izomerek formájában kapjuk.

Az (A) szintézis-útnál közöltékhez hasonlóan a 2. és 3. lépésben végrehajtott reakciók sorrendjét felcserélhetjük.

A 4. lépés megegyezik az (A) szintézis-út 4. lépésével. A kapott termékegy azonos az (A) szintézis-út 4. lépésében kapott termékeleggyel.

Az 5. lépés megegyezik az (A) szintézis-út 5. lépésével.

(C) szintézis-út:

Ezzel a módszerrel az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű vegyületeket közvetlenül az egyéb izomerektől mentes, tiszta egyedi izomerek formájában („rezolvált állapotban”) állítjuk elő. Ezzel az eljárással például olyan termékeket állíthatunk elő, amelyekben a (IIa), (IIb) és (IIc) általános képletekben csillaggal és Δ-val jelölt összes aszimmetriacentrum S-konfigurációjú.

Az 1. lépésben a (B) szintézis-út 1. lépése szerint kapott racém (V) általános képletű vegyületeket rezolváljuk. Az (V) általános képletű szabad bázisból D-borkósavval sőt képezünk, és a diasztereoizomer sópár egyedi tagjait frakcionált kristályosítással elválasztjuk egymástól. Ezután a sóból felszabadítjuk az optikailag tiszta – például 2(R), 3(S)-konfigurációjú – (V) általános képletű vegyületet.

A 2. és 3. lépés lényegében megegyezik az (A) és (B) szintézis-út 2. és 3. lépésével, ebben az esetben azonban csak olyan reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazhatunk, amelyek hatására az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletekben csillaggal megjelölt aszimmetriacentrumok nem racemizálódnak. A termékeket lényegében optikailag tiszta, más izomerektől mentes egyedi izomerekként kapjuk.

A 4. lépésben az oxidációt olyan reagensekkel és körülmények között végezzük, amelyek hatására az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletekben csillaggal megjelölt aszimmetriacentrumok nem racemizálódnak. Az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű termékeket optikailag

tiszta, egyedi izomerekként kapjuk. Oxidálószerként célszerűen Dess–Martin perjodinánt használunk.

Az 5. lépés megegyezik az (A) szintézis-út 5. lépésével, azonban csak olyan reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazhatunk, amelyek hatására az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletekben csillaggal és Δ -val megjelölt aszimmetriacentrumok nem racemizálódnak.

(D) szintézis-út:

Az 1. lépésben az (A) vagy (B) szintézis-út szerint előállított, 3(RS)-konfigurációjú (Ia), (Ib) vagy (Ic) általános képletű vegyületekből elkülönítjük az egyedi izomereket. Az egyedi izomereket célszerűen preparatív kromatográfiás módszerekkel, így közepes vagy nagynyomású folyadékkromatográfiás úton különítjük el.

A 2. lépés megegyezik a (C) szintézis-út 5. lépésével.

HLE-gátló hatás vizsgálata:

A találmány szerint előállított vegyületek HLE-gátló hatásának vizsgálata során elsődlegesen azt vizsgáltuk, hogy képesek-e a hatóanyagok gátolni a humán leukocita elasztáz enzim kis molekulású peptid-szubsztátumra kifejtett hatását. A gátló hatás értékelésére az inhibitor vegyület és a HLE kölcsönhatásából képződött komplex disszociációs állandóját (K_i) használtuk; a disszociációs állandót kinetikai mérésekkel határoztuk meg. Szubsztátumként metoxi-szukcinil-alanil-alanil-prolil-valin-p-nitro-anilidet [lásd. K. Nakajima és munkatársai: J. Biol. Chem. 254, 4027–4032 (1979) és T. Teshima és munkatársai: J. Biol. Chem. 257, 5085–5091 (1982)] használtunk. A kísérletekhez szükséges HLE enzim az Elastin Products cégtől (St. Louis, Missouri, Amerikai Egyesült Államok) szerezhető be, vagy B. R. Viscarello és munkatársai módszerével [Preparative Biochemistry 13, 57–67 (1983)] tisztítható. A tisztítást a következőkben ismertetjük. A műveleteket $+4^\circ\text{C}$ -on végeztük.

Sóoldatos extrakció és kezelés DN-ázzal: A kiindulási anyagként felhasznált 193 g gennyes köpetet 200 ml hideg desztillált vízzel homogenizáltuk, és $+4^\circ\text{C}$ -on 30 000 g gyorsuláson 20 percig centrifugáltuk. A felső folyadékfázist elöntöttük, a kapott pasztillát tömény sóoldattal extraháltuk, majd D. Y. Twumasi és munkatársai módszere szerint [J. Biol. Chem. 252, 1917–1926 (1977)] DN-ázzal kezeltük.

Kromatográfálás Elastin-agarózon: A DN-ázos kezeléskor kapott csapadékot két részletben 40–40 ml pufferoldattal (50 mmól Trisz-puffer és 1,0 mól nátrium-klorid, pH = 8) elegyítettük, a szuszpenziót centrifugáltuk, és a felső folyadékfázist 2,5 x 20 cm méretű, oldható elasztin-Sephadex 4B gyantával töltött oszlopra vittük fel. Az oszlopot pufferoldattal (50 mmól Trisz-puffer + 50 mmól nátrium-klorid, pH = 8,0) adagolva mostuk, amíg az eluátum 280 nm-nél mért optikai sűrűsége vissza nem tért a kiindulási értékre. A további szennyező fehérjét az oszloptérfogat kétszeresének megfelelő mennyiségű pufferoldattal (50 mmól acetát, 1,0 mól nátrium-klorid, pH = 5,0) eluáltuk, végül az elasztáz és a katepszin G-t (HLC-G) 20% dimetil-szulfoxidot tartalmazó pufferoldattal (50 mmól acetát,

1,0 mól nátrium-klorid, pH = 5,0) eluáltuk. Ezután az oszlopon 6 ml/perc sebességgel vezettük át az oldószert, és az eluátumot 10 ml térfogatú frakciókba gyűjtöttük. Az aktív eluátumfrakciókat egyesítettük, és kétszer 6 liter pufferoldattal (50 mmól acetát, 0,1 mól nátrium-klorid, pH = 5,5) szemben dializáltuk, végül Amicon ultraszűrő egységen (YM-10 membrán) 40 ml végtérfogatra betöményítettük.

Kromatográfálás CM-Sephadex oszlopon: A fentiek szerint kapott koncentrátumot $2,2 \times 10$ cm méretű, előzetesen pufferoldattal (50 mmól acetát, 0,1 mól nátrium-klorid, pH = 5,5) egyensúlyba hozott CM-Sephadex C-50 gyantaoszlopra vittük fel, és az oszlopot a szennyező fehérjék eltávolítása céljából ugyanezzel a pufferoldattal mostuk. Az eluálást 50 mmól acetátot és 0,2 mól nátrium-kloridot tartalmazó pufferoldattal (pH = 5,5) folytattuk; ekkor a Bz-Phe-Val-Arg-pNA-val szemben mért aktivitás csúcsa eltolódott. Ezután a HLE enzimet oldottuk le 0,45 mól nátrium-kloridot tartalmazó acetát-pufferrel, végül a HLC-G leoldására 1,0 mól nátrium-kloridot tartalmazó Martodam-féle pufferoldatot [Preparative Biochemistry 9, 15–31 (1979)] használtunk. Az oldószert 30 ml/óra sebességgel bocsátottuk át az oszlopon, és az eluátumot 5,5 ml térfogatú frakciókba gyűjtöttük. Az így tisztított HLE felhasználásával 25°C -on, a látható spektrumban 410 nm-en spektrofotometriás úton meghatároztuk a p-nitro-anilin képződésének sebességét. A méréseket automatikus adatrögzítővel felszerelt Cary 210 spektrofotométeren (gyártja a Varian Associates cég) végeztük. 3 ml térfogatú küvetába 2,89 ml pufferoldatot (10 mmól nátrium-foszfát + 500 mmól nátrium-klorid, pH = 7,6), 50 mikroliter dimetil-szulfodioxos szubsztátum-oldatot és 50 mikroliter dimetil-szulfoxidot töltöttünk, és a reakciót 10 mikroliter HLE-oldat befecskendezésével indítottuk be. A p-nitro-anilin képződésének kezdeti, egyensúlyi sebességét úgy számítottuk ki, hogy a kísérleti adatok görbét az idő függvényében a legkisebb négyzetek módszerével linearizáltuk. Az így – inhibitor távollétében – mért reakciósebesség-értéket használtuk standard értéként az egyes inhibitorok K_i -értékeinek meghatározásához.

A találmány szerint előállított peptid-származékok kivétel nélkül „lassan kötő” HLE-inhibitoroknak bizonyultak, ezért a gátló hatást jellemző K_i -értékek pontos meghatározása speciális mérési módszert igényelt. A mérési módszert J. W. Williams és J. F. Morrison ismerteti [Meth. Enz. 63, 437 (1979)]. Egy jellemző mérést például a következőképpen végeztünk el: 3 ml űrtartalmú küvetába 2,89 ml pufferoldatot (10 mmól nátrium-foszfát + 500 mmól nátrium-klorid, pH = 7,6), 50 mikroliter dimetil-szulfodioxos inhibitor-oldatot és 50 mikroliter dimetil-szulfodioxos szubsztátum-oldatot mértünk be. A küvetát lezártuk, tartalmának megkezelése céljából többször átfördítettük, majd spektrofotométerben 25°C -on tároltuk. A hőmérsékleti egyensúly beállása után (5 perc elteltével) a küvetába 10 mikroliter enzim-törzsoldatot juttattunk, és így beindítottuk a reakciót. A mérést nulla inhibitor-koncentráció és legalább három, egymástól és nullától eltérő

inhibitor-koncentráció esetén kétszer vagy háromszor megismételtük, majd Williams és Morrison fent idézett közleménye szerint kiszámítottuk a K_i -értékeket. A vizsgált vegyületek K_i -értékei 10^{-7} -nél kisebbek voltak.

Állatkísérletek:

Az emphysema állatkísérletes vizsgálata során rendszerint úgy járnak el, hogy a kísérleti állatoknak intratracheálisan elasztolitikus proteáz enzimet adnak be, amely a tüdőben lassan kifejlődő, pusztuláshoz vezető károsodásokat okoz. A károsodásokat rendszerint az enzim beadásától számított néhány hét vagy néhány hónap elteltével értékelik. Ezek a proteáz enzimek azonban olyan károsodásokat is előidéznak, amelyek már a kísérlet első néhány órájában észlelhetők. Ez a korai károsodás vérzéssel kezdődik, a kísérlet első 24 órájának végére gyulladásá fejlődik, és az enzim beadásától számított egy héten belül elmúlik. Állatkísérletes vizsgálatainkban a fent ismertetett korai károsodást használtuk fel a vegyületek aktivitásának értékeléséhez.

Brevittalal enyhén érzéstelenített hörcsögök légcsővébe foszfátpuffert tartalmazó sóoldatot ($\text{pH} = 7,4$) juttatunk, a pozitív kontroll-kísérletekben $400 \mu\text{g}$ HLE enzimmel együtt. 24 óra elteltével az állatokat leöltük, az állatok tüdejét kiemeltük, és a külső szöveteket gondosan levagdostuk. Ezután meghatároztuk a tüdő nedves súlyát, majd a tüdőt foszfátpuffert tartalmazó sóoldattal mostuk, és meghatároztuk az összes kimosható vörösvérsejt és fehérvérsejt számát. A tüdő nedves súlya, valamint az összes kimosható vörösvérsejt és fehérvérsejt száma a HLE beadagolását követően dózisfüggő mértékben emelkedik. Az elasztáz-inhibitor hatással rendelkező vegyületek kiküszöbölik vagy csökkentik az enzimmel kiváltott károsodás súlyosságát, amit a tüdő nedves súlyának, valamint az összes kimosható vörösvérsejt és fehérvérsejt számának csökkenése jelez. A vizsgálandó vegyületeket a HLE beadása előtt vagy a HLE enzimmel egyidejűleg adhatjuk be az állatoknak. A találmány szerint előállított vegyületek statisztikusan szignifikáns mértékben csökkentették a tüdő nedves súlyát és a kimosható vörösvérsejtek és fehérvérsejtek számát a csak HLE enzimmel végzett vizsgálatban észlelt eredményekhez képest.

A találmány szerint előállított vegyületek a fent ismertetett in vitro és in vivo kísérletek legalább egyikében hatásosaknak bizonyultak. Megjegyezzük, hogy nincs minden esetben közvetlen összefüggés az in vitro körülmények között, a K_i érték alapján meghatározott aktivitás és az in vivo körülmények között, a nedves tüdő súlya és a kimosható sejtszám csökkenése alapján meghatározott aktivitás között. Feltételezésünk szerint az emphysema-ellenes hatás szempontjából az állatkísérletekben kapott eredmények a jellemzőbbek.

Farmakokinetikai vizsgálatok:

80–120 g testsúlyú hím szíriai hörcsögöknek intravénás injekció formájában adtuk be a vizsgálandó vegyületeket. A hatóanyag beadása előtt és a hatóanyag beadása után időről időre szívpunkturával körülbelül 0,2–0,2 ml vért vettünk az állatoktól; vérvétel közben

az állatokat étterrel enyhén elkábítottuk. A vérmintát 2 ml ürtartalmú centrifugacsőbe töltöttük, 1 órán át alvadni hagytuk, majd centrifugáltuk, és a vérsérumot elkülönítettük.

- 5 A vérsérum hatóanyag-tartalmát a következőképpen határoztuk meg: 50 mikroliter vérsérumhoz azonos mennyiségű, 5 mg/ml szarvasmarha pancreas-tripszint tartalmazó pufferoldatot adtunk, és az elegyet 5 percig inkubáltuk. 20 nM HLE-koncentrációjú 10 0,52 ml pufferoldatot küvetába töltöttünk, a küvetába 10 mikroliter, a fentiek szerint kapott, tripszinnel inaktivált vérsérumot juttatunk, és az elegyet 30 percig inkubáltuk. Ezután az elegyhez 350 mikroliter (1,6 mmól) szubsztrátumot (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-pNa) adtunk, és a reakció menetét spektrofotometriás úton, 410 nM hullámhosszon követtük. Összehasonlítás céljából a vizsgált vegyület szérum-perzisztenciáját a következőképpen határoztuk meg:

Először a

$$\frac{V_o - V_i}{V_o} \times 100$$

- 25 képlet alapján kiszámítottuk a vérsérum-mintákban mért százalékos gátlást (a képletben V_o a kontroll-vérsérum jelenlétében, V_i az inhibírt tartalmazó vérsérum jelenlétében mért reakciósebességet jelenti). A kapott értékek logaritmusát a hatóanyag beadásától eltelt idő függvényében grafikusán ábrázoltuk, és a kapott görbéből határoztuk meg a vérsérum inhibitor-tartalmának felezési idejét.

- 30 A találmány szerint előállított új vegyületek meglevőreken – elsősorban embereken – a pulmonáris emphysema, az arteriosclerosis, a reumás ízületi gyulladások és a csont-ízületi gyulladások (elsősorban a pulmonáris emphysema) kezelésére használhatók fel. A hatóanyagokat orálisan vagy parenterálisan juttathatjuk a kezelendő szervezetbe; a vegyületeket szilárd, szubkután beadható nyújtott hatású készítmények vagy folyékony vagy poralakú aeroszolok formájában is felhasználhatjuk. Az új vegyületeket a szokásos gyógyszerészeti hordozóanyagok, excipiensek, kötőanyagok, konzerválószerke, stabilizálószerke, ízesítőszerke és hasonló gyógyszerészeti segédanyagok (például a 3 755 340 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett anyagok) felhasználásával ismert módon orálisan vagy parenterálisan adagolható gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. A gyógyászati készítmények dózisegységeként célszerűen körülbelül 10–250 mg hatóanyagot tartalmazhatnak. Parenterális kezelés esetén a betegeknek napi 3–4 alkalommal adhatunk be 1–10 ml térfogatú, körülbelül 0,02–10 mg/testsúly kg hatóanyagot tartalmazó intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután injekciós készítményt. Az injekciós készítmények a hatóanyagokat steril vizes izotóniás oldat vagy szuszpenzió formájában tartalmazzák, adott esetben konzerválószerrel (például fenollal) vagy szolubilizálószerrel (például etiléndiamin-tetraecetsavval) együtt. A poralakú aeroszolos készítményeket például Spinhaler turbo-inhaláló ké-

szülék (gyártja a Fisons Corp., Bedford, Massachusetts, Amerikai Egyesült Államok) segítségével adhatjuk be a cromolyn nátriumhoz hasonló módon. Egy kapszula körülbelül 0,1–50 mg hatóanyagot tartalmazhat; a humán gyógyászatban a kezeléshez rendszerint napi 1–8 kapszulát használhatunk fel. A Spinhaler-készülékbe helyezendő, 20 mg töltőszáraz kapszulák a hatóanyagon kívül gyógyszerészetileg alkalmas hordozóanyagot, például laktózt tartalmazhatnak. A folyékony aeroszolos készítmények hatóanyagtartalmát és fűvókatelesítményét célszerűen úgy állítjuk be, hogy egy-egy fűvással körülbelül 100–1000 mikrogramm hatóanyagot bocsássonak ki. A folyékony aeroszolos készítmények használatakor – a betegség súlyosságától, a beteg testsúlyától és az aeroszol részecskeméret-eloszlásától függően – napi 1–8 fűvást juttatunk a beteg szervezetébe, figyelembe véve azt is, hogy a kisebb méretű aeroszol-részecskék jobban képesek a tüdőbe behatolni. A folyékony aeroszolos készítményekhez felhasználható propellenseket (például fluorozott szénhidrogének, izobután stb.), tartályokat, szelepeket és működtető szerkezeteket L. Lachman és munkatársai [„The Theory and Practice of Industrial Pharmacy”, Lea and Febiger, Philadelphia (1976)] részletesen ismertetik.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük. Amennyiben egyebet nem közlünk, a példákban említett vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatokat szilikagél-rétegen végeztük. Az NMR-spektrumokat 80 vagy 250 MHz-en, tetrametil-szilán belső standard felhasználásával vettük fel, és a kémiai eltolódás-értékeket (δ) ppm egységekben tüntettük fel. A példákban a következő rövidítéseket használtuk:

WSCDI: vízben oldható karbodiimid (1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidroklorid),

„A” oszlop: Zorbax ODS analitikai oszlop (4,6 mm $\times$ 25 cm),

„B” oszlop: Phenomenex Zorbax C-8 analitikai oszlop (4,6 mm $\times$ 35 cm),

„C” oszlop: Altex Ultrasphere/Octyl oszlop, 10 mm belső átmérő $\times$ 25 cm, 5 mikronos analitikai és preparatív oszlop.

Az átfolyásos és szívatásos oszlopkromatográfiás műveletekhez – amennyiben egyebet nem közlünk – szilikagéllal töltött oszlopot használtunk.

A (IVa), (IVb), (IVc), (VIIa), (VIIb) és (VIIc) általános képletű vegyületek N-terminális szubsztituenseinek számozását az (A) képletben, az (Ia), (Ib), (Ic), (IIIa), (IIIb) és (IIIc) általános képletű vegyületek N-terminális szubsztituenseinek számozását a (B) képletben mutatjuk be.

1. példa

2(RS),3(SR)-3-Amino-4-metil-1,1,1-trifluor-2-pentanol-hidroklorid előállítás

a) lépés: 2-Metil-1-nitro-propán

100,0 g (0,65 mól) ezüst-nitrát 180 ml dietil-éterrel készített, 0 °C-os szuszpenziójába 94,0 g (0,51 mól) 1-jód-2-metil-propánt csepegtetünk. A reakcióelegyet fénytől védve éjszakán át keverjük, közben szobahő-

mérsékletre hagyjuk melegedni. Ezután az elegyet Celite szűrési segédanyagon keresztül szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot vákuumban ledesztilláljuk. Ezt a műveletet óvatosan kell végeznünk, mert a termék robbanhat. 37,7 g (0,366 mól) 2-metil-1-nitro-propánt kapunk; fp.: 61–65 °C/6913,6 Pa.

b) lépés: 2(RS),3(SR)-4-Metil-3-nitro-1,1,1-trifluor-2-pentanol

37,7 g (0,366 mól), az 1. példa a) lépése szerint kapott 1-nitro-2-metil-propán, 58,5 g (0,366 mól) 90%-os tisztaságú trifluor-acetaldehid-etil-hemiacetál és 3,4 g (0,025 mól) kálium-karbonát elegyét 3 órán át 60 °C-on, majd 3 napig szobahőmérsékleten keverjük.

Az elegyhez 75 ml telített vizes nátrium-klorid oldatot és 50 ml 1 n vizes sósavoldatot adunk, és az alsó szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist kétszer 250 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk; eluálószerként 50:50, majd 75:25 térfogatarányú diklór-metán:hexán elegyet, diklór-metánt, végül 5:95 térfogatarányú metanol:diklór-metán elegyet használunk. 44,9 g terméket kapunk. $R_f = 0,65$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú etil-acetát: kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: 2(RS),3(SR)-3-Amino-4-metil-1,1,1-trifluor-2-pentanol-hidroklorid

22,0 g (0,58 mól) lítium-alumínium-hidrid 800 ml dietil-éterrel készített szuszpenziójába 37,0 g (0,184 mól), az 1. példa b) lépése szerint kapott termék 200 ml dietil-éterrel készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 45 percig keverjük, majd óvatosan 110 ml telített vizes nátrium-szulfát oldatot adunk hozzá. A kapott szuszpenziót szűrjük, a szűrlethez éteres hidrogén-klorid oldatot adunk, és vákuumban bepároljuk. 37,6 g terméket kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

NMR-spektrum vonalai (250 MHz, CD_3COCD_3): 1,2 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 7,78 (m, NH_2).

2. példa

2(RS),3(SR)-N-[3-(4-Metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-((Fenil-metoxi)-karbonil)-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

19,21 g (0,077 mól) benzil-oxi-karbonil-L-prolin és 8,18 g (0,081 mól) N-metil-morfolin 300 ml tetrahidrofuranál készített, –15 °C-os oldatába nitrogén atmoszférában, 5 perc alatt 11,01 g (0,08 mól) klórhan-gyasav-izobutil-észter 30 ml vízmentes tetrahidrofuranál készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 15 percig –15 °C-on keverjük, majd –40 °C-ra hűtjük, és az elegybe 16,00 g (0,077 mól), az 1. példa c) lépése szerint kapott termék és 8,18 g (0,081 mól) N-metil-morfolin 200 ml tetrahidrofuranál készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át –40 °C-on ke-

verjük, majd fokozatosan szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és még 1 órán át keverjük. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A szirupszerű maradékot kloroformban oldjuk, az oldatot kétszer 75 ml 20%-os vizes citromsav-oldattal mossuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Fehér, zavaros szirupszerű anyagot kapunk, amit 1:2 térfogatarányú éter:hexán eleggyel eldörzsölünk. 17,11 g fehér, porszerű terméket kapunk három frakcióban. $R_f = 0,47$ (szilikagél-rétegen 3:97 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva); op.: 152–154 °C; nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 14,06, 16,63, 18,23, 19,00$ (Zorbax ODS analitikai oszlopon 70:30 térfogatarányú víz:acetonitril eleggyel futtatva, átfolyási sebesség: 3 ml/perc).

b) lépés: 2(RS),3(SR)-N-[3-(4-Metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

2,00 g (4,97 mmól), a 2. példa a) lépése szerint kapott termék 50 ml abszolút etanollal készített oldatához 0,5 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátort adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át 310 126,53 Pa hidrogénnyomáson hidrogénezünk. A reakcióelegyet Celite szűrési segédanyagon keresztül szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. 1,36 g terméket kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

3. példa

2(RS),3(SR)-L-Valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

a) lépés: N-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-L-prolin-metil-észter

151,8 g (0,6 mól) N-benzil-oxi-karbonil-L-valin 1,3 liter dimetil-formamiddal készített, 0 °C-os oldatához 163,3 g (1,2 mól) 1-hidroxi-benzotriazol adunk, és az elegyet 15 percig keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 100,0 g (0,6 mól) L-prolin-metil-észter-hidroklorid és 64,2 g (0,63 mól) trietil-amin 0,7 liter dimetil-formamiddal készített szuszpenzióját, majd 137,1 g (0,66 mól) diciklohexil-karbodiimidet adunk. A reakcióelegyet 3 órán át 0 °C-on, majd 3 napig szobahőmérsékleten keverjük, ezután szűrjük, és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot 0,75 liter etil-acetáttal elegyítjük és szűrjük. A szűrletet egymás után 0,75 liter 20 tömeg%-os vizes citromsav-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát fölért szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott 271,3 g nyers terméket szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként kezdetben diklór-metánt, majd 4:96 térfogatarányig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol: diklór-metán elegyeket használunk. 218,1 g terméket kapunk; $R_f = 0,48$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: N-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-L-prolin

158,8 g (0,438 mól), a 3. példa a) lépése szerint kapott termék 1,6 liter metanollal készített oldatához 500 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az

elegyhez újabb 100 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, és a keverést még 5 órán át folytatjuk. Az elegyhez újabb 50 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, és a keverést éjszakán át folytatjuk. Ezután a metanolt vákuumban lepároljuk, a maradékhoz 1,0 liter vizes adunk, és a vizes oldatot dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist 700 ml 1 n vizes sósavoldattal meg-savanyítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölért szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 159,2 g terméket kapunk; $R_f = 0,34$ (szilikagél-rétegen 5:94:1 térfogatarányú metanol:kloroform:ecetsav eleggyel futtatva).

c) lépés: 2(RS),3(SR)-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

59,25 g (0,566 mól) N-metil-morfolin és 197,2 g (0,566 mól), a 3. példa b) lépése szerint kapott termék 2,5 liter vízmentes tetrahidrofuránnal készített, -15 °C-os oldatához 77,3 g (0,566 mól) klórhangyasav-izobut-il-észtert adunk, és a reakcióelegyet 10 percig keverjük. Az elegyet -40 °C-ra hűtjük, és 59,25 g (0,566 mól) N-metil-morfolint adunk hozzá, majd az elegybe 117,5 g (0,566 mól), az 1. példa c) lépése szerint kapott termék 2,5 liter tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 3 napig keverjük. Ezután az elegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, a szerves fázist egymás után vízzel, 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölért szárítjuk, szűrjük, végül bepároljuk. A kapott 267,8 g nyers terméket szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként növekvő mennyiségű (5:95–25:75) tetrahidrofuránt tartalmazó tetrahidrofurán: toluol elegyeket használunk. 183,8 g terméket kapunk. $R_f = 0,4$ (szilikagél rétegen 20:80 térfogatarányú tetrahidrofurán: toluol eleggyel futtatva).

d) lépés: 2(RS),3(SR)-L-Valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

36,7 g (0,073 mól), a 3. példa c) lépése szerint kapott terméket 0,6 liter etanol és 10 g palládium/csontszén katalizátor (10 tömeg% fémtartalmú, 50 tömeg% nedves-ségtartalmú anyag) jelenlétében, Parr-készülékben 303 924 Pa hidrogénnyomáson hidrogénezünk. 1 óra elteltével a hidrogént eltávolítjuk, és a reakcióedényt friss hidrogéngázzal töltjük fel. Újabb 0,5 óra elteltével a reakcióelegyet Celite szűrési segédanyagon keresztül szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 26,0 g terméket kapunk; $R_f = 0,16$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

4. példa

2(RS),3(SR)-3-Amino-4-metil-1,1,1-trifluor-2-pentan-ol-hidroklorid előállítás

a) lépés: 2-Metil-1-nitro-propán

Ezt a vegyületet az 1. példa a) lépésében ismertetett módszeren kívül a következő eljárással is előállíthatjuk:

Mechanikus keverővel, hőmérővel, adagoló tölcserrel és nitrogéngáz-bevezető csővel felszerelt, 5 liter űrtartalmú, háromnyakú gömblombikba 1006,8 g (6,54 mól) ezüst-nitrátot és 2,5 liter dietil-étert töltünk, és az adagoló tölcserbe 927,2 g (5,03 mól) izobutil-jodidot mérünk be. A lombikot és az adagoló tölcser-t a fény kizárása céljából alumínium fóliába göngyöljük be. A szuszpenziót jégfürdőn, keverés közben körülbelül 5 °C-ra hűtjük, majd 2 óra alatt becsepegtetjük a jodid reagenst. A reagens beadagolása alatt az elegy hőmérsékletét 5 °C-on vagy annál kisebb értéken tartjuk. A reagens beadagolása után az edényt jégbe ágyazzuk be, és egy éjszaka alatt lassan szobahőmérsékletre hagyjuk melegezni. Az elegyből 48 órás keverés után vett minta NMR-spektrumának adatai szerint az izobutil-jodid teljes mennyisége elfogyott. Az elegyből az ezüstsókat Celite szűrési segédanyagon keresztül kiszűrjük, és a szűrőleplenyt háromszor 500 ml dietil-éterrel mossuk. A szűrleteket egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és forgó bepárlókészülékben (fürdőhőmérséklet: 35 °C) körülbelül 600 ml végtérfogatra bepároljuk. A koncentrátumot atmoszferikus nyomáson frakcionáltan desztilláljuk (a desztillálást óvatosan kell végeznünk, mert az anyag robbanásveszélyes). 350,4 g (68%) tisztított nitrovegyletet kapunk; op.: 135–142 °C.

b) lépés: 2(RS),3(SR)-4-Metil-3-nitro-1,1,1-trifluor-2-pentanol

Mechanikus keverővel és nitrogéngáz-bevezető csővel felszerelt, 3 liter űrtartalmú háromnyakú gömblombikba 470,4 g (3,4 mól) kálium-karbonátot, 350,0 g (3,4 mól), a 4. példa a) lépése szerint kapott terméket, végül 708,0 g (4,4 mól) trifluor-acetaldehid-etil-hemi-acetált mérünk be. Az elegyet 76 órán át szobahőmérsékleten erélyesen keverjük; ekkor az elegy NMR-spektrumának adatai szerint a nitroalkán csaknem teljes mennyisége elfogy. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítjuk és szűrjük. A szűrletet vizes sósavoldattal pH = 3 értékre savanyítjuk, a fázisokat elválasztjuk egymástól, és a vizes fázist 500 ml diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános fázisokat egyesítjük, 1 liter vízzel és 1 liter telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 854,6 g sárga, olajos nyers terméket kapunk. A nyers termék NMR-spektrum alapján (hexadeutere-aceton) a két diasztereoizomer nitroalkoholt körülbelül 3 : 1 arányban tartalmazza ($\delta = 6,0-6,5$), oldószerrel és kevés kiindulási anyaggal szennyezett állapotban.

A nyers terméket csökkentett nyomáson desztilláljuk. A következő frakciókat különítjük el:

„A” frakció: 191,7 g, fp.: 42–50 °C (kiindulási anyag + oldószer)

„B” frakció: 34,8 g, fp.: 35 °C/1 Hgmm – 45 °C/0,5 Hgmm

„C” frakció: 213,6 g, fp.: 45 °C/0,5 Hgmm – 95 °C/1,5 Hgmm

„D” frakció: 337,8 g, fp.: 95 °C/1,5 Hgmm – 105 °C/2 Hgmm

„E” frakció: 114,0 g egyéb illékony anyagok

Annak érdekében, hogy a szintézis következő lépéseiben a tisztítási műveleteket egyszerűsítsük, ebben a lépésben a következő eljárással lényegében tiszta állapotban különítjük el a fő diasztereoizomer párt, és a továbbiakban csak ezt a tisztított anyagot dolgozzuk fel. A fő diasztereoizomer pár az izomer-elegyből, illetve hideg pentánból szintelen tűkristályok formájában kristályosodik ki. A desztilláció során elkülönített „C” frakciót ezért éjszakán át hűtőszekrényben kristályosodni hagyjuk. A terméket elkülönítjük, hideg pentánnal mossuk, és néhány órán át vákuumban szárítjuk. (Itt figyelembe kell vennünk, hogy a termék némileg illékony, ezért hosszadalmas vákuumkezelés hatására jelentős mennyiségű termék mehet veszendőbe.) A kapott 52,0 g tömegű, lényegében tiszta anyagot, amely NMR-spektrum alapján a kívánt izomert jelentős mennyiségben tartalmazza, a fent ismertetett módon újra kezeljük, és újradesztillálással tovább dúsítjuk a kívánt izomer mennyiségét. Ezzel az eljárással összesen 197,7 g lényegében tiszta nitroalkoholt állítunk elő; megjegyezzük, hogy ez az érték nem jelenti az elérhető hozam felső határát.

c) lépés: 2(RS),3(SR)-3-Amino-4-metil-1,1,1-trifluor-2-pentanol-hidroklorid

2,30 g 10%-os palládium/csontszén katalizátorhoz nitrogén atmoszférában 232 ml vízmentes etanolt adunk. Ezután beadagolunk 22,93 g (0,144 mól), a 4. példa b) lépése szerint kapott terméket, és a kapott elegyet Parr-készülékben éjszakán át körülbelül 480 000 Pa hidrogénnyomáson hidrogénezünk. A katalizátort Celite szűrési segédanyagon keresztül kiszűrjük, és a szűrőleplenyt etanollal mossuk. A szűrleteket egyesítjük, és az oldatba körülbelül 8 g (körülbelül 0,22 mól) hidrogén-klorid elnyeléséig hidrogén-klorid gázt vezetünk. A kapott oldatot forgó bepárlókészülékben bepároljuk, és a maradékról több alkalommal dietil-étert párolunk le. A kapott fehér, szilárd anyagot dietil-éterrel mossuk, és éjszakán át vákuum-exszikkátorban szárítjuk. 20,79 g (88%) hidroklorid-sót kapunk. A termék lassú melegítés esetén 90 °C-on megolvad és 118–120 °C-on olvad; ha a termék mintáját 110 °C-ra előmelegített fürdőbe helyezzük, a termék pillanatszerűen megolvad.

A fenti eljárásban felhasználnál kevésbé aktív katalizátorok (például 10%-os palládium/bárium-szulfát vagy nedves 10%-os palládium/csontszén katalizátor), illetve rövidebb reakcióidő alkalmazásakor egy vagy több melléktermék is képződhet.

5. példa

2(RS),3(SR)-L-Valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

a) lépés: N-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-L-prolin-metil-észter

Mechanikus keverővel, nitrogéngáz-bevezető csővel és hőmérővel felszerelt, 3 liter űrtartalmú háromnyakú gömblombikba 100,0 g (0,40 mól) benzil-oxi-karbonil-L-valin 1 liter, molekulaszitán szárított dimetil-formamiddal készített oldatát mérjük be. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, és 108,1 g (0,80 mól) hidroxi-benzotri-

azol-hidrátot adunk hozzá. Az elegyet körülbelül 15 percig keverjük, majd egy részletben 66,2 g (0,40 mól) L-prolin-metil-észter-hidroklorid és 41,8 g (0,42 mól) trietil-amin 500 ml dimetil-formamiddal készített szuszpenzióját adjuk hozzá. A szuszpenzió maradékát további 500 ml dimetil-formamiddal mossuk be a lombikba. A reakcióelegyhez 90,8 g (0,44 mól) diciklohexil-karbodiimidet adunk; a szilárd anyagot 100 ml dimetil-formamiddal mossuk be a lombikba. Az elegyet 3 órán át 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 3 napig keverjük. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A szűrőlepenyt háromszor 1 liter etil-acetáttal mossuk, és a kapott szűrletet betöményítjük. Az így kapott koncentrátumot egyesítjük a dimetil-formamidos szűrlet bepárlásakor kapott koncentrátummal, a körülbelül 2,5 liter térfogatú anyagot 2 liter dietil-éterrel hígítjuk, és éjszakán át hűtőszekrényben tartjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, és a szűrletet 1 liter 1 n vizes sósavoldattal mossuk. A mosás hatására kivált csapadékot kiszűrjük, majd a szűrletet 1 liter 1 n vizes sósavoldattal, 0,5 liter vízzel, kétszer 1 liter telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül 0,5 liter telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szűrletet vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott 587,2 g nyers terméket 3,5 kg szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként kezdetben diklór-metánt, majd 5%-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol-diklór-metán elegyeket használunk. Az eluátumfrakciók keverékét a szennyezések eltávolítása céljából ismét kromatografáljuk, majd a kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük. 500,7 g (87%) terméket kapunk kis mennyiségű, kis R_f -értékű anyaggal szennyezett állapotban. $R_f = 0,37$ (szilikagél rétegen 3:1 térfogatarányú dietil-éter:hexán eleggyel futtatva), illetve 0,53 (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: N-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-L-prolin

Mechanikus keverővel és nitrogéngáz-bevezető csővel felszerelt, 12 liter űrtartalmú háromnyakú gömb-lombikba 500,7 g (1,38 mól), az 5. példa a) lépése szerint kapott termék 4 liter metanollal készített oldatát mérjük be. Az oldathoz keverés közben 1,4 liter 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk; a kapott elegy pH-ja körülbelül 13. Az elegyet 3 órán át keverjük, ekkor az elegy pH-ja 11-re csökken. Az elegy pH-ját újabb 0,1 liter 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal 12-re állítjuk, és az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A metanolt forgó bepárlókészüléken lepároljuk, ezalatt az elegyhez a bázis koncentrációjának csökkentése végett összesen 1 liter vizet adunk. A vizes oldatot dietil-éterrel mossuk, majd 2,5 liter 1 n vizes sósavoldattal körülbelül pH 3,5 értékre savanyítjuk. A fázisokat elválasztjuk egymástól, és a vizes fázist háromszor 1 liter etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, 1 liter telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 493,0 g (100%) fehér, szilárd terméket kapunk. $R_f = 0,51$ (szilikagél rétegen

ecetsavat tartalmazó 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: 2(RS),3(SR)-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

Mechanikus keverővel, hőmérővel, nitrogéngáz-bevezető csővel és adagoló tölcserrel felszerelt, 3 liter űrtartalmú háromnyakú gömb-lombikba nitrogén atmoszférában 105,3 g (0,302 mól), az 5. példa b) lépése szerint kapott termék 1,5 liter vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát mérjük be. Az oldathoz -35 °C-on 1 mól ekvivalens (34 ml, 0,309 mól) N-metil-morfolint adunk. Ezután az oldatba -35 °C-on vagy annál kisebb hőmérsékleten, 20 perc alatt 39 ml (0,307 mól) klórhangyasav-izobutil-észtert csepegtetünk. A reagens beadagolása után az elegyet 1 órán át -35 °C-on keverjük, majd újabb 34 ml N-metil-morfolint adunk hozzá. Ezután 62,8 g (0,302 mól), a 4. példa c) lépése szerint kapott termék és 300 ml tetrahidrofurán elegyét adagoljuk be olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete -35 °C vagy annál kisebb érték maradjon. A reagens beadagolása után az elegyet 1 órán át -35 °C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tartjuk, majd éjszakán át keverés közben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet szűrjük, és a szűrőlepenyt 1 liter tetrahidrofuránnal mossuk. A szűrleteket egyesítjük, bepároljuk, és a kapott 189 g nyers terméket 5000 ml szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként kezdetben 1:9 térfogatarányú tetrahidrofurán:toluol elegyet használunk, majd amikor a kívánt termék leoldódása megkezdődik, az eluálást 15:85 és 20:80 térfogatarányú tetrahidrofurán:toluol eleggyel folytatjuk, végül 2,5:30:70 térfogatarányú metanol:tetrahidrofurán:toluol eleggyel fejezzük be. (A metanolt a kis R_f -értékű szennyezőanyagok leoldódásának csökkentése végett használjuk.) Az eluátumfrakciókat egyesítjük, bepároljuk, és a maradékot éjszakán át vákuumban szárítjuk. 12,0 g (8%) enyhén szennyezett terméket és 131,6 g (87%) lényegében tiszta terméket kapunk. (Megjegyezzük, hogy ha a termék oldatát gyakorlatilag teljesen szárazra pároljuk, habszerű anyagot kapunk, ami hosszabb vákuumkezelés hatására megszilárdul. Ezt a műveletet a hab kiterjedésének megfelelő, nagyméretű edényben végezzük.) $R_f = 0,25$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva), 0,37 (szilikagél rétegen 20:80 térfogatarányú tetrahidrofurán:toluol eleggyel futtatva). Ha a termék több foltot ad a kromatogramon, a két izomer kromatográfiásan rezolválható; $R_f = 0,37$, illetve 0,46 (szilikagél rétegen 20:80 térfogatarányú tetrahidrofurán:toluol eleggyel futtatva).

Megjegyezzük, hogy a termék tisztasága szempontjából alapvetően jelentős, hogy a reakcióelegy belső hőmérsékletét a példában megadott értékeken tartjuk.

d) lépés: 2(RS),3(SR)-L-Valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

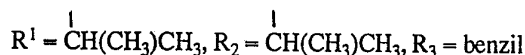
131,6 g (0,262 mól), az 5. példa c) lépése szerint kapott termék 750 ml metanollal készített oldatához 13,0 g 50 tömeg% víztartalmú 10 tömeg%-os palládi-

um/csontszén katalizátort adunk, és az elegyet nitrogén atmoszférában nagyméretű Parr-készülékbe töltjük. A reakcióelegyet 480 000 Pa hidrogénnyomáson rázás közben hidrogénezzük; az elegyet addig tartjuk az előírt nyomáson, amíg további hidrogén felvételét már nem észleljük. A reakcióelegyen ekkor vékonyrétegekromatográfiás vizsgálattal kiindulási anyag már nem mutatható ki. Az elegyet Celite szűrési segédanyagon keresztül szűrjük, a szűrletet bepároljuk, a habszerű maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, a szilárd terméket leszűrjük és szárítjuk. 81,4 g (84%) halvány-szürke, szilárd terméket kapunk. $R_f = 0,41$ (szilikagél rétegen 10:1 térfogatarányú kloroform:metanol eleggyel futtatva).

6. példa

3S-Fenil-metoxi-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



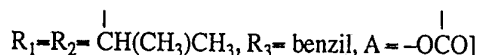
A = -OCO]

a) lépés: 2R,3S-3-Amino-1,1,1-trifluor-4-metil-2-pentanol-D-tartarát

20 g, a 4. példa e) lépése szerint előállított amin-hidroklorid vizes oldatát szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, majd az oldatot diklór-metánnal többször extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 14,04 g fehér, szilárd szabad amin-bázist kapunk. Ezt a bázist 100 ml forrásban lévő vízmentes etanolban 12,31 g D-borkósavval reagáltatjuk, és a képződött zavaros oldatot szűrőpapíron keresztül forrón szűrjük. A szűrletet éjszakán át lassú ütemben szobahőmérsékletre hűtjük, majd néhány órán át hűtőszekrényben tartjuk. A kivált csapadékot zsugorított üvegszűrőn kiszűrjük, hideg etanollal mossuk, és éjszakán át vákuumban 40 °C-on szárítjuk. 4,56 g terméket kapunk; op.: 127–130 °C.

4,05 g így kapott anyagot 20 ml forrásban lévő etanolban oldunk, és az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtjük. A kivált fehér, gélyszerű, szilárd anyagot zsugorított üvegszűrőn kiszűrjük, és több részletben etanollal mossuk. A terméket néhány órán át vákuumban 40 °C-on szárítjuk. Az így kapott fehér, szilárd anyag 132–134 °C-on olvad.

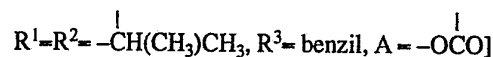
b) lépés: 2S,3S-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



Hőmérővel, nitrogéngáz-bevezető csővel, adagoló tölcserrel és mágneses keverővel felszerelt, 50 ml űrtartalmú háromnyakú gömblobbikba nitrogén atmoszférában 1,00 g (2,87 mmól), az 5. példa b) lépése szerint kapott sav 16 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát mérjük be. Az elegyhez 0,34 ml (3,09 mmól) N-metil-morfolint adunk, és az oldatot

keverés közben -35 °C-ra hűtjük. A reakcióelegybe 2 perc alatt 0,37 ml (2,85 mmól) klórhangyasav-izobutil-észtert adagolunk, ügyelve arra, hogy az elegy ne melegedjék -35 °C-nál magasabb hőmérsékletre. A reakcióelegyet 1 órán át -45 °C és -35 °C közötti hőmérsékleten keverjük. 0,92 g (2,86 mmól), a 6. példa a) lépése szerint kapott D-tartarát-sóhoz 5 ml tetrahidrofuran és 2 ml dimetil-szulfoxid elegyében 0,68 ml N-metil-morfolint adunk, és a kapott zavaros oldatot olyan ütemben adagoljuk be a reakcióelegybe, hogy az elegy hőmérséklete -40 °C-nál kisebb érték maradjon. A reakcióelegyet 1 órán át -45 °C és -15 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd egy éjszaka alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet kloroformmal hígítjuk, vízzel és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 1,15 g (80%) fehér, szilárd terméket kapunk. A termék hexadeuterodimetil-szulfoxidban felvett NMR-spektrumában 6,43 ppm-nél dublett jelenik meg, ami a fenti konfigurációjú vegyület alkoholos protonjának kémiai eltolódására jellemző vonal.

c) lépés: 3S-Fenil-metoxi-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



0,25 g (0,5 mmól), a 6. példa b) lépése szerint kapott alkohol diklór-metános oldatához egy részletben 0,42 g (0,99 mmól) Dess-Martin perjodinánt adunk. Az elegyhez 0,08 ml (1,04 mmól) trifluor-ecetsavat adunk, és a kapott, enyhén zavaros elegyet éjszakán át keverjük. Fehér szuszpenzió képződik, amely vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint kiindulási anyagot lényegében már nem tartalmaz. Az elegyhez 0,78 g nátrium-tioszulfát és 0,42 g nátrium-hidrogén-karbonát vizes oldatát adjuk, és az elegyet keverjük. Amikor a szerves fázis szuszpendált anyagot már nem tartalmaz, a szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, végül bepároljuk. Az olajos anyagot dietil-éter és hexán elegyében oldjuk, és az oldatot ismét bepároljuk. 0,21 g (84%) fehér, szilárd terméket kapunk, amit forró dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítunk. A cím szerinti terméket lényegében tiszta állapotban, gyakorlatilag egyetlen izomer formájában kapjuk. A termék nagynyomású folyadékromatogramjában egyetlen csúcs jelenik meg, $t_R = 5,65$ („A” oszlop, 55:45 térfogatarányú víz:metanol elegy, átfolyási idő: 2,0 ml/perc), ami megegyezik a 117. példa szerint előállított hiteles mintáéval.

7. példa

1-[2-(Triciklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-etoxi-karbonil]-N-[3(RS)-3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

a) lépés: 4-Nitro-fenil-2-(triciklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-etil-karbonát

1,17 g (5,85 mmól) p-nitro-fenil-klórformiát 25 ml dietil-éterrel készített oldatához 0 °C-on 5 ml piridint

adunk, majd az elegybe 1 óra alatt 1,00 g (5,54 mmól) 2-(1-adamantil)-etanol 20 ml dietil-éterrel készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd víz és dietil-éter között megoszlatjuk. Az éteres oldatot 5%-os vizes sósav-oldattal és foszfátpuffer-oldattal (pH = 7,0) mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A nyers terméket szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú etil-acetát: hexán elegyet használunk. 1,10 g fehér, porszerű terméket kapunk. $R_f = 0,29$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú etil-acetát: hexán eleggyel futtatva).

b) lépés: 1-[2-(Triciklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-etoxi-karbonil]-N-[2(RS),3(SR)-3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

731,0 mg (2,98 mmól), a 7. példa a) lépése szerint kapott termék, 500 mg (1,80 mmól), a 2. példa b) lépése szerint kapott termék és 2,57 g (18,6 mmól) kálium-karbonát 50 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük, az elegyet 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal háromszor mossuk, szilárd kálium-karbonát és vízmentes nátrium-szulfát 10:90 tömegarányú keverékén szárítjuk, szűrjük, végül az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 1:99 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. A kapott szilárd anyagot hexánnal mossuk. 340 mg fehér, szilárd terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,86, 6,38$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 70:30:0,1 térfogatarányú acetonitril:víz:trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 2 ml/perc).

c) lépés: 1-[2-(Triciklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-etoxi-karbonil]-N-[3(RS)-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

1,09 g (8,60 mmól) oxalil-klorid 15 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatába -43°C -on, 15 perc alatt 1,37 g (17,3 mmól) dimetil-szulfoxid 10 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. Az oldatot 10 percig keverjük, majd a fenti módon 30 perc alatt 340 mg (0,72 mmól), a 7. példa b) lépése szerint kapott terméket adunk hozzá. Az oldatot további 1 órán át -43°C -on keverjük, ezután lassú ütemben 4,80 ml (34,5 mmól) trietil-amint adunk hozzá, az elegyet lassú ütemben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 2 órán át keverjük. Az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, 10 tömeg%-os vizes sósavoldattal és 5 tömeg%-os vizes nátrium-hipoklorit-oldattal mossuk, szilárd kálium-karbonát és vízmentes nátrium-szulfát 10:90 tömegarányú keverékén szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket tisztítás céljából szilikagéllal töltött oszlopon kétszer kromatografáljuk, eluálószerként 0,1:99,9 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet, illetve 1:5 térfogatarányú etil-acetát:hexán elegyet használunk. 130 mg fehér, szilárd terméket kapunk; $R_f = 0,50$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform

eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés:

$t_R = 5,31$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 70:30:0,01 térfogatarányú acetonitril:víz:trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 2 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_4 \times 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 60,43%, H: 7,50%, N: 5,87%; talált: C: 60,50%, H: 7,45%, N: 5,74%.

10 8. példa

3(RS)-1-(4-Fenil-butil-karbonil)-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

15 a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-(4-Fenil-butil-karbonil)-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

0,330 g 5-fenil-valeriánsav és 0,280 g (2,79 mmól) N-metil-morfolin 100 ml tetrahidrofuránnal készített, -15°C -os oldatába 0,280 g (2,05 mmól) klórhangyasav-izobutil-észter 5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 10 percig -15°C -on keverjük, majd -40°C -ra hűtjük, és az elegybe 0,500 g (1,86 mmól), a 2. példa b) lépése szerint kapott termék 25 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át -40°C -on, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, ezután szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 3:97 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 0,60 g fehér, szilárd terméket kapunk. $R_f = 0,40-0,51$ (szilikagél rétegen 3:97 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-1-(4-Fenil-butil-karbonil)-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

35 3,43 g (27,0 mmól) oxalil-klorid 10 ml diklór-metánnal készített, -60°C -os oldatába keverés közben, nitrogén atmoszférában 4,22 g (54,0 mmól) dimetil-szulfoxid 80 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük 10 perc alatt. A reakcióelegy a reagens beadagolása során nem melegedhet -55°C -nál magasabb hőmérsékletre. Az elegyet 15 percig -60°C -on keverjük, majd az elegybe -60°C -on, 10 perc alatt 0,580 g (1,35 mmól), a 8. példa a) lépése szerint kapott termék 100 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet 1 órán át -60°C -on keverjük, ezután az elegybe -60°C -on, 10 perc alatt 6,98 g (54,0 mmól) di-izopropil-etil-amint csepegtetünk. Az elegyet 1 órás keverés alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd kétszer 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, és vákuumban bepároljuk. 0,85 g narancsvörös, szirupszerű nyers terméket kapunk, amit tisztítás céljából három alkalommal szilikagélen kromatografálunk. Eluálószerként 3:97 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet, 3:97 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet, végül 90:10 térfogatarányú dietil-éter:hexán elegyet használunk. 319 mg fehér, habszerű terméket kapunk. $R_f = 0,33-0,40$ (szilikagél rétegen 90:10 térfogatarányú dietil-éter:hexán eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 17,93$,

18,55 (Zorbax ODS analitikai oszlop, 55:45 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2 ml/perc).

Elemzés a $C_{22}H_{29}N_2O_3F_3 \times 1,25 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 58,85%, H: 7,07%, N: 6,24%;
talált: C: 58,91%, H: 6,83%, N: 6,13%.

9. példa

3(RS)-1-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

0,75 g (5,9 mmól) oxalil-klorid 5 ml vízmentes diklór-metánnal készített, -60 °C-os oldatába keverés közben, nitrogén atmoszférában 0,890 g (11,4 mmól) dimetil-szulfoxid 5 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet -25 °C-ra hagyjuk melegedni, majd az elegyhez 0,200 g (0,497 mmól), a 2. példa a) lépése szerint kapott termék 5 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. Az elegyet fél órán át -25 °C-on keverjük, majd 1,94 g (19,2 mmól) trietil-amint adunk hozzá, és szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot kloroformban oldjuk. A kloroformos oldatot 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A kapott 0,147 g nyers terméket szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, elálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. 0,11 g terméket kapunk; $R_f = 0,25$ (szilikagél rétegen 90:10 térfogatarányú kloroform:etil-acetát eleggyel futtatva).

Elemzés a $C_{19}H_{23}F_3N_2O_4 \times 1,5 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 53,39%, H: 6,13%, N: 6,55%;
talált: C: 53,55%, H: 5,78%, N: 6,56%.

10. példa

2(RS),3(SR)-L-Valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

a) lépés: N-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-L-prolin-metil-észter

Ezt a vegyületet a 3. példa a) lépésében leírt eljárással állítjuk elő.

b) lépés: N-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-L-prolin

Ezt a vegyületet a 3. példa b) lépésében leírt eljárással állítjuk elő a 10. példa a) lépése szerint kapott termékből.

c) lépés: 2-Metil-1-nitro-propán

Ezt a vegyületet az 1. példa a) lépésében leírt eljárással állítjuk elő.

d) lépés: 2(RS),3(SR)-4-Metil-3-nitro-1,1,1-trifluor-2-pentanol

Ezt a vegyületet az 1. példa b) lépésében leírt eljárással állítjuk elő a 10. példa c) lépése szerint kapott termékből.

e) lépés: 2(RS),3(SR)-3-Amino-4-metil-1,1,1-trifluor-2-pentanol-hidroklorid

Ezt a vegyületet az 1. példa c) lépésében leírt eljárással állítjuk elő a 10. példa d) lépése szerint kapott termékből.

f) lépés: 2(RS),3(SR)-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

Ezt a vegyületet a 3. példa c) lépésében leírt eljárással állítjuk elő a 10. példa b) és e) lépése szerint kapott termékekből.

g) lépés: 2(RS),3(SR)-L-Valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

Ezt a vegyületet a 3. példa d) lépésében leírt eljárással állítjuk elő a 10. példa f) lépése szerint kapott termékből.

11. példa

3(RS)-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

a)-f) lépés:

Megismételjük a 10. példa a)-f) lépését.

g) lépés: 3(RS)-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

10,12 g (79,75 mmól) oxalil-klorid 160 ml diklór-metánnal készített, -60 °C-os oldatába nitrogén atmoszférában, 10 perc alatt 12,46 g (159,50 mmól) dimetil-szulfoxid 12 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegy hőmérséklete a reagens beadagolása alatt nem haladhatja meg a -50 °C-ot. Ezután az elegybe -60 °C-on 2,00 g (3,99 mmól), a 11. példa f) lépése szerint kapott alkohol 160 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük 10 perc alatt. A reakcióelegyet 1 órán át -60 °C-on keverjük, majd az elegybe -60 °C-on 10 perc alatt 20,62 g (159,50 mmól) di-izopropil-etil-amint csepegtetünk. Az elegyet 1 óra alatt, keverés közben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott 2,76 g tömegű narancsvörös, szirupszerű nyers terméket tisztítás céljából három alkalommal szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 80:20 térfogatarányú éter:hexán elegyet, 2,5:97,5 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet, majd ismét 2,5:97,5 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 0,88 g fehér, hab-szerű terméket kapunk; $R_f = 0,45$ (szilikagél rétegen 3:97 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,45, 11,10$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 55:45 térfogatarányú víz:acetonitril elegy 0,1% trifluor-ecetsav-tartalommal, átfolyási sebesség: 2 ml/perc).

Elemzés a $C_{24}H_{32}N_3O_5F_3 \times 0,5 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 56,68%, H: 6,54%, N: 8,26%;
talált: C: 56,58%, H: 6,52%, N: 8,21%.

12. példa

3(RS)-[2-(2-Oxo-pirrolidinil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

a) lépés: 4-Nitro-fenil-2-(2-oxo-pirrolidinil)-etil-karbonát

3,00 g (23,2 mmól) N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidon

20 ml dietil-éterrel készített oldatába szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában, keverés közben, 2 óra alatt 4,68 g (23,2 mmól) klórhangyasav-p-nitro-fenil-észter 25 ml dietil-éterrel készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet további 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott 7,90 g nyers terméket tisztítás céljából szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. 4,62 g fehér, por-szerű terméket kapunk. $R_f = 0,51$ (szilikagél rétegen 3:97 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 2(RS),3(SR)-[2-(2-Oxo-pirrolidinil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

1,20 g (4,08 mmól) etil-2-pirrolidon-p-nitro-fenil-karbonát és 1,50 g (4,08 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék 100 ml dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában 2,820 g (40,80 mmól) kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, majd etil-acetáttal hígítjuk, és a kálium-karbonát főlöslegét kiszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, és az oldatot 10%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel, 5%-os vizes citromsav-oldattal, végül telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers alkoholt szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. 0,72 g terméket kapunk; $R_f = 0,46$ (szilikagél rétegen 7:93 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: 3(RS)-[2-(2-Oxo-pirrolidinil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxi-pentil)]-L-prolin-amid

3,500 g (27,60 mmól) oxalil-klorid 80 ml diklór-metánnal készített oldatába -60°C -on, nitrogén atmoszférában, keverés közben, 10 perc alatt 4,310 g (55,20 mmól) dimetil-szulfoxid 6 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. A reagens beadagolása közben az elegy hőmérséklete nem haladhatja meg a -50°C -ot. Ezután az elegybe 10 perc alatt, -60°C -on 0,720 g (1,38 mmól), a 12. példa b) lépése szerint kapott alkohol 80 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet 1 órán át -60°C -on keverjük, majd az elegybe 10 perc alatt, -60°C -on 7,13 g (55,2 mmól) di-isopropil-etil-amin 50 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 óra alatt, keverés közben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott narancsvörös, szirupszerű nyers terméket tisztítás céljából szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. 0,43 g fehér, habszerű terméket kapunk; $R_f = 0,33$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,50, 4,63$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 55: 45

térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 1 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6\text{F}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 51,29%, H: 6,92%, N: 10,40%;

talált: C: 51,20%, H: 6,86%, N: 10,03%.

13. példa

3(RS)-[2-(Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

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

56,25 g (0,244 mól) N-benzil-oxi-karbonil-L-valin és 60,67 g (0,45 mól) hidroxi-benzotriazol 565 ml dimetil-formamiddal készített, 5°C -os oldatához egy részletben 50,89 g (0,247 mól) diciklohexil-karbodiimidet adunk. A reakcióelegyet 15 percig 5°C -on keverjük, majd 38,36 g (0,224 mól) L-prolin-terc-butil-észtert adunk hozzá. Az elegyet további 2 órán át 5°C -on, majd 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot 1 liter etil-acetátban oldjuk, az oldatot 20 tömeg%-os vizes citromsav-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. 92,0 g fehér, habszerű terméket kapunk; $R_f = 0,9$ (szilikagél rétegen 85:15 térfogatarányú kloroform: etil-acetát eleggyel futtatva).

b) lépés: L-Valil-L-prolin-terc-butil-észter

92,0 g (0,227 mól), a 13. példa a) lépése szerint kapott termék, 10 g 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor és 1 liter etanol elegyét Parr-készülékben, szobahőmérsékleten, 4,2 atmoszférá hidrogénnyomáson rázás közben 6 órán át hidrogénezzük. A reakcióelegyet Celite szűrési segédanyagon keresztül szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 62 g viszkozus, olajos terméket kapunk. $R_f = 0,3$ (szilikagél rétegen 10:90 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: N-(2-Metoxi-karbonil)-etil-karbonil)-L-valil-L-prolin-1,1-dimetil-etil-észter

2,1 g (7,8 mmól), a 13. példa b) lépése szerint kapott termék 60 ml diklór-metánnal készített, 0°C -os oldatához 8,0 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk. Az elegyhez keverés közben 0,96 ml (7,8 mmól) 3-karbometoxi-propionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 15 percig 0°C -on erőlyesen keverjük, majd a jégfürdőt eltávolítjuk, az elegyet 30 ml vízzel hígítjuk, és 1 n vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot tisztítás céljából szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként dietil-étert, majd etil-acetátot használunk. 2,68 g terméket kapunk, $R_f = 0,28$ (szilikagél rétegen dietil-éterrel futtatva).

d) lépés: N-[2-(Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-L-valil-L-prolin

2,68 g (6,98 mmól), a 13. példa c) lépése szerint

kapott termék 11 ml diklór-metánnal készített oldatához 11,0 ml (143 mmól) trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. 2,13 g nyers terméket kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

e) lépés: 2(RS),3(SR)-[2-(Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

0,71 ml (6,5 mmól) N-metil-morfolin és 2,13 g (6,5 mmól), a 13. példa d) lépése szerint kapott termék 50 ml tetrahidrofuránnal készített, -15°C -os oldatához 0,85 ml (6,5 mmól) klórhangyasav-izobutil-észtert adunk. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, majd -50°C -ra hűtjük, és az elegyhez egy részletben 1,39 g (6,5 mmól), az 1. példa c) lépése szerint kapott termék 50 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenzióját adjuk. A reakcióelegyet éjszakán át, keverés közben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük, a szerves oldatot 1 n vizes sósav-oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, végül vákuumban bepároljuk. A maradékot tisztítás céljából szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. 1,92 g terméket kapunk; $R_f = 0,24$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

f) lépés: 3(RS)-[2-(Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

6,9 ml (0,079 mól) oxalil-klorid 160 ml diklór-metánnal készített, -60°C -os oldatához lassú ütemben 11,2 ml (0,158 mmól) dimetil-szulfoxid 12 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyhez 1,90 g (3,95 mmól), a 13. példa e) lépése szerint kapott termék 160 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk, és az elegyet 1 órán át -60°C -on keverjük. Az elegyhez lassú ütemben 28,0 ml (0,158 mól) di-izopropil-etil-amint adunk, és az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az oldatot kétszer 80 ml 1 n vizes sósavoldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott 3,5 g nyers terméket tisztítás céljából etil-acetátban szilikagélén átszűrjük, majd szilikagélén kromatografáljuk. Eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. 1,49 g terméket kapunk; $R_f = 0,31$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

NMR-spektrum vonalai (CD_3SOCD_3 , 250 MHz): 0,9 (m, 12H), 3,54 (s, 3H), 3,54–3,68 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,48 (dd, 0,5H), 4,58 (dd, 0,5H), 8,1 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H).

14. példa

2(RS)-[(2-Karboxi-etil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

0,20 g (0,42 mmól), a 13. példa f) lépése szerint

kapott termék 10 ml metanollal készített oldatához 0,92 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 1 ml 1 n vizes sósavoldatot adunk, és a metanolt vákuumban lepároljuk. A vizes maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. 0,18 g terméket kapunk; $R_f = 0,2$ (szilikagél rétegen 5:94:1 térfogatarányú metanol: kloroform: trifluor-ecetsav eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 2,9, 5,86$ (4,6 mm $\times$ 10 cm méretű Applied Science Absorbosphere C8 oszlop, 20:80:0,1 térfogatarányú acetonitril: víz: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 1,6 ml/perc).

15. példa

3(RS)-[4-(Etoxi-karbonil)-fenil-amino-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

a) lépés: 2(RS),3(SR)-[(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

1,65 g (4,5 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék 20 ml kloroformmal készített oldatába 0,86 g (4,5 mmól) 4-izocianáto-benzoésav-etil-észter 2 ml kloroformmal készített oldatát csepegtetjük, és a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként 2,5:97,5 és 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. 1,76 g terméket kapunk; $R_f = 0,34$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-[(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

2,75 ml (31,5 mmól) oxalil-klorid 60 ml diklór-metánnal készített, -60°C -os oldatához lassú ütemben 4,5 ml (63 mmól) dimetil-szulfoxid 5 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 15 percig -60°C -on keverjük, majd az elegyhez 1,76 g (3,15 mmól), a 15. példa a) lépése szerint kapott termék 60 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. Az elegyet 1 órán át -60°C -on keverjük, majd lassú ütemben 11 ml (63 mmól) di-izopropil-etil-amint adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az oldatot kétszer 60 ml 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott 2,3 g nyers terméket tisztítás céljából szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként kloroformot, 2,5:97,5 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet, végül 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. 0,91 g terméket kapunk; $R_f = 0,42$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,77, 11,27$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 45:55 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2 ml/perc).

16. példa

3(RS)-[(4-Karboxi-fenil)-amino-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolinamid előállítás

0,48 g (0,86 mmól), a 15. példa b) lépése szerint kapott termék 8 ml metanol és 7 ml víz elegyével készített oldatához 1 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük, majd újabb 1 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá, és a keverést éjszakán át szobahőmérsékleten folytatjuk. Az elegyhez 2,5 ml 1 n vizes sósavoldatot adunk, és a metanolt vákuumban lepároljuk. A maradékot 10 ml vízzel hígítjuk, és kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. 0,42 g terméket kapunk; $R_f = 0,17$ (szilikagél rétegen 5:94:1 térfogatarányú metanol:kloroform:ecetsav eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 2,38, 2,78$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 30:70 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 1 ml/perc).

17. példa

3(RS)-[(4-Fenil-butil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolinamid előállítás

a) lépés: 2(RS),3(SR)-[(4-Fenil-butil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolinamid

0,728 g (4,08 mmól) 5-fenil-valeriánsav, 1,5 g (4,08 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék és 1,19 g (8,8 mmól) hidroxi-benzotriazol 75 ml tetrahidrofuránnal készített, 0 °C-os oldatához 0,906 g (4,4 mmól) diciklohexil-karbodiimidet adunk. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, eközben lassú ütemben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot 60 ml kloroformban felvesszük, és az oldatot 30 ml 20 tömeg%-os vizes citromsav-oldattal, 30 ml vízzel, 30 ml 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül 30 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott 2,0 g nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 1,0 g fehér, habszerű terméket kapunk; $R_f = 0,5-0,55$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-[(4-Fenil-butil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolinamid

2,10 ml (24 mmól) oxalil-klorid 50 ml vízmentes diklór-metánnal készített, -60 °C-os oldatába nitrogén atmoszférában, keverés közben 3,4 ml (48 mmól) dimetil-szulfoxid 4 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet 15 percig -60 °C-on keverjük, majd az elegybe lassú ütemben beadagoljuk 1,00 g (1,89 mmól), a 17. példa a) lépése szerint

kapott termék 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát, ügyelve arra, hogy az elegy hőmérséklete ne haladja meg a -50 °C-ot. A reakcióelegyet 1 órán át -50 °C-on keverjük, majd az elegybe 8,48 ml (48 mmól) di-izopropil-etil-amint csepegtetünk, és az elegyet lassan szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A reakcióelegyet 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott nyers ketont tisztítás céljából három alkalommal szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet, kloroformot és 3:97 térfogatarányig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol:kloroform elegyet, végül dietil-étert és 10:90 térfogatarányig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol:dietil-éter elegyet használunk. 0,2 g fehér, viaszszerű, szilárd terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,80, 8,90$ (Zorbax ODS oszlop, 40:60:0,1 térfogatarányú víz: acetonitril: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 0,75 ml/perc).

Elemzés a $C_{27}N_3O_4F_3H_{38} \times 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 60,65%, H: 7,35%, N: 7,85%;

25 talált: C: 60,68%, H: 7,30%, N: 7,67%.

18. példa

3(RS)-2-[2-(Triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolinamid előállítás

a) lépés: 4-Nitro-fenil-2-(triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-etil-karbonát

Ezt a vegyületet a 7. példa a) lépésében leírt módon állítjuk elő.

35 b) lépés: 2(RS),3(SR)-[2-(Triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolinamid

0,758 g (2,19 mmól), a 18. példa a) lépése szerint kapott termék, 0,768 g (2,09 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék és 2,89 g (20,9 mmól) kálium-karbonát 75 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szűrjük, és a szűrletből vákuumban lepároljuk az oldószert. A maradékot etil-acetáttal hígítjuk, három részletben 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szilárd kálium-karbonát és vízmentes nátrium-szulfát 10:90 tömegarányú keverékén szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket tisztítás céljából szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 0,965 g fehér, habszerű terméket kapunk. $R_f = 0,14$ és 0,18 (szilikagél rétegen 2:98 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

50 c) lépés: 3(RS)-[2-(Triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolinamid

2,14 g (16,8 mmól) oxalil-klorid 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített, -43 °C-os oldatába 1 óra alatt 2,66 g (33,6 mmól) dimetil-szulfoxid 20 ml di-

klór-metánnal készített oldatát csepegtetjük, majd a reakcióelegybe 30 perc alatt ugyanilyen módon 0,965 g (1,68 mmól), a 18. példa b) lépése szerint kapott terméket adagolunk. Az elegyet további 1 órán át -43°C -on keverjük, majd 8,50 g (84,0 mmól) trietil-amin adunk hozzá, és az oldatot lassan szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A kapott oldatot diklór-metánnal hígítjuk, 5 tömeg%-os vizes sósavoldattal, 5 tömeg%-os vizes nátrium-hipoklorit oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk; az oszlopot 1:99 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel előkezeljük, majd a terméket kloroformmal eluáljuk. 410 mg fehér, habszerű terméket kapunk. $R_f = 0,39$ (szilikagél rétegen 2:98 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadék-kromatográfiás elemzés: $t_R = 8,12$ és $10,75$ (Zorbax ODS oszlop, 70:30:0,1 térfogatarányú acetonnitril:víz:trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 1,5 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_5 \times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 59,52%, H: 7,83%, N: 7,18%;
talált: C: 59,48%; H: 7,70%, N: 7,17%.

19. példa

3(RS)-[(2-Metoxi-etoxi)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

a) lépés: 2-(2-Metoxi-etoxi)-etil-4-nitro-fenil-karbonát 2,00 g (9,92 mmól) klórhangyasav-p-nitro-fenil-észter 50 ml dietil-éterrel készített, 0°C -os oldatához 8 ml piridint adunk, majd az oldatba 1 óra alatt 1,14 g (9,45 mmól) 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol 25 ml dietil-éterrel készített oldatát csepegtetjük. A kapott elegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd víz és dietil-éter között megoszlatjuk. Az éteres fázist 5 tömeg%-os vizes sósavoldattal és foszfátpuffer-oldattal ($\text{pH} = 7,0$) mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 30:70 térfogatarányú etil-acetát:hexán elegyet használunk. 1,30 g átlátszó, színtelen, olajos terméket kapunk; $R_f = 0,11$ (szilikagél rétegen 30:70 térfogatarányú etil-acetát:hexán eleggyel futtatva).

b) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[(2-Metoxi-etoxi-etoxi)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxipentil)]-L-prolin-amid

1,11 g (3,90 mmól), a 19. példa a) lépése szerint kapott termék, 1,37 g (3,72 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék és 5,14 g (37,2 mmól) kálium-karbonát 100 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük, az oldatot három részletben 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szilárd kálium-karbonát és vízmentes nátrium-szulfát 10:90 tömegarányú keverékén szárítjuk, szűrjük, és a

szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk; az oszlopot 1:9 térfogatarányú trietil-amin:hexán eleggyel előkezeljük, majd a terméket etil-acetáttal eluáljuk. 1,13 g színtelen, átlátszó, üvegszerű terméket kapunk; $R_f = 0,43$ és $0,48$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_7\text{F}_3$ képlet alapján:

számított: C: 51,45%, H: 7,45%, N: 8,18%;

talált: C: 51,48%, H: 7,35%, N: 8,01%.

c) lépés: 3(RS)-[(2-Metoxi-etoxi)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

3,26 g (2,57 mmól) oxalil-klorid 70 ml vízmentes diklór-metánnal készített, -43°C -os oldatába 1 óra alatt 4,07 g (51,4 mmól) dimetil-szulfoxid 20 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük, majd az elegyhez 30 perc alatt ugyanilyen módon 1,10 g (2,14 mmól), a 19. példa b) lépése szerint kapott termék 25 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. Az elegyet további 1 órán át -43°C -on keverjük, majd 10,80 g (107,0 mmól) trietil-amin adunk hozzá, és az oldatot lassú ütemben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, 5 tömeg%-os vizes sósavoldattal, 5 tömeg%-os vizes nátrium-hipoklorit oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 420 mg átlátszó, halványsárga, szirupszerű terméket kapunk; $R_f = 0,32$ és $0,37$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 7,38$ és $9,55$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 50:50:0,1 térfogatarányú acetonnitril:víz:trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 0,5 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_7\text{F}_3 \times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 50,33%, H: 7,20%, N: 8,00%;

talált: C: 50,34%, H: 7,21%, N: 7,58%.

20. példa

3(RS)-[(4-Metoxi-fenil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

1,50 g (4,08 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék és 2,06 g (20,4 mmól) trietil-amin 50 ml kloroformmal készített, 0°C -os oldatába 1 óra alatt 0,766 g (4,49 mmól) 4-metoxi-benzil-klorid 40 ml kloroformmal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük, az oldatot 5 tömeg%-os vizes sósavoldattal és 20 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal mossuk, szilárd kálium-karbonát és vízmentes nátrium-szulfát 10:90 tömegarányú keverékén szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 1,84 g fehér, habszerű terméket

kapunk; $R_f = 0,33$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a $C_{24}H_{34}O_5N_3F_3 \times 0,3 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 56,86%, H: 6,88%, N: 8,29%;

talált: C: 56,80%, H: 6,88%, N: 8,07%.

b) lépés: 3(RS)-[(4-Metoxi-fenil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

3,79 g (29,9 mmól) oxalil-klorid 50 ml vízmentes diklór-metánnal készített, $-43^\circ C$ -os oldatába 40 perc alatt 4,73 g (59,8 mmól) dimetil-szulfoxid 20 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük, majd az elegybe ugyanilyen módon, 30 perc alatt, 1,50 g (2,99 mmól), a 20. példa a) lépése szerint kapott termék 20 ml diklór-metánnal készített oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet további 1 órán át $-43^\circ C$ -on keverjük, majd 15,10 g (149,5 mmól) trietil-amint adunk hozzá, és az oldatot lassan szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, 5 tömeg%-os vizes sósavoldattal és 5 tömeg%-os vizes nátriumhipoklorit oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk; a szilikagél 10:90 térfogatarányú trietil-amin:hexán eleggyel előkezeljük, majd a terméket 1:1 térfogatarányú etil-acetát:hexán eleggyel eluáljuk. 489 mg fehér, habszerű terméket kapunk; $R_f = 0,15$ és $0,19$ (szilikagél rétegen 2:98 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,62$ és $9,72$ (Zorbax ODS oszlop, 50:50:0,1 térfogatarányú acetonitril:víz:trifluor:ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 1 ml/perc).

Elemzés a $C_{24}H_{32}O_5N_3F_3$ képlet alapján:

számított: C: 57,71%, H: 4,46%, N: 8,41%;

talált: C: 57,39%, H: 4,67%, N: 8,18%.

21. példa

3(RS)- N^2, N^6 -Di-[(fenil-metoxi)-karbonil]-L-lizil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

a) lépés: 2(RS),3(SR)-N-[3-(4-Metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

Ezt a terméket a 2. példa b) lépésében leírt módon állítjuk elő.

b) lépés: 2(RS),3(SR)- N^2, N^6 -Di-[(fenil-metoxi)-karbonil]-L-lizil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

1,54 g (3,72 mmól) (N^2, N^6 -dibenziloxikarbonil)-L-lizin, 1,0 g (3,72 mmól), a 21. példa a) lépése szerint kapott termék és 1,01 g 1-hidroxi-benzotriazol 70 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához $0^\circ C$ -on, nitrogén atmoszférában, keverés közben 0,84 g (4,09 mmól) diciklohexil-karbodiimidet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át $0^\circ C$ -on keverjük, majd éjszaka alatt lassú ütemben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékot kloroformban oldjuk. A kloroformos oldatot 20%-os vizes citromsav-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk,

és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott 3,14 g nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. 1,50 g terméket kapunk; $R_f = 0,33-0,45$ (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform:metanol eleggyel futtatva).

c) lépés: 3(RS)- N^2, N^6 -Di-[(fenil-metoxi)-karbonil]-L-lizil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

3,04 g (24 mmól) oxalil-klorid 50 ml vízmentes diklór-metánnal készített, $-60^\circ C$ -os oldatához keverés közben, nitrogén atmoszférában 3,59 g (46 mmól) dimetil-szulfoxid 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 5 percig $-60^\circ C$ -on keverjük, majd $-30^\circ C$ -ra hagyjuk melegedni. Az elegybe 1,32 g (2,0 mmól), a 21. példa b) lépése szerint kapott termék 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. A kapott elegyet 1 órán át $-25^\circ C$ -on keverjük, majd 7,8 g (77,4 mmól) trietil-amint adunk hozzá, és lassú ütemben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A reakcióelegyet 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A kapott 2,6 g nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. 0,99 g terméket kapunk; $R_f = 0,4-0,52$ (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform:metanol eleggyel futtatva).

22. példa

3(RS)-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-fenilalanil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

a) lépés: 2(RS),3(SR)-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-fenilalanil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

1,41 g (4,47 mmól), a 21. példa a) lépése szerint kapott termék, 1,20 g (4,47 mmól) N-(benzil-oxi-karbonil)-L-fenil-alanin, 1,21 g (8,94 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol és 75 ml vízmentes tetrahidrofurán elegyhez $0^\circ C$ -on, nitrogén atmoszférában, keverés közben 1,01 g (4,92 mmól) diciklohexil-karbodiimidet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át $0^\circ C$ -on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszaka át keverjük. Az elegyet szűrjük, és a szűrletből vákuumban lepároljuk az oldószert. A nyers maradékot kloroformban oldjuk, az oldatot 20 tömeg%-os vizes citromsav-oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott 3,57 g nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. 1,45 g fehér, habszerű terméket kapunk. $R_f = 0,39-0,60$ (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform:metanol eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,47$ és $7,63$ (Zorbax ODS analitikai

oszlop, 50:50 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,5 ml/perc).

b) lépés: 3(RS)-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L-fenilalanil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

1,89 g (14,9 mmól) oxalil-klorid 40 ml vízmentes diklór-metánnal készített, -60 °C-os oldatába nitrogén atmoszférában, keverés közben 2,33 g (29,9 mmól) dimetil-szulfoxid 40 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet fél órán át -60 °C-on keverjük, majd az elegyhez -50 °C-on 1,43 g (2,49 mmól), a 22. példa a) lépése szerint kapott termék 40 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A kapott elegyet 1 órán át -60 °C-on keverjük. Az elegyhez 7,70 g (59,7 mmól) di-izopropil-etil-amint adunk, és az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet 1 n vizes sósavoldattal kétszer, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal egyszer mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószeret vákuumban lepároljuk. A kapott 1,87 g nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 98:2 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. 0,771 g fehér, habszerű terméket kapunk; $R_f = 0,62-0,69$ (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform:metanol eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,11$ és $6,21$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 50:50 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,5 ml/perc).

Elemzés a $C_{28}H_{32}F_3N_3O_5$ képlet alapján:
számított: C: 61,41%, H: 5,84%, N: 7,67%;
talált: C: 61,53%, H: 5,82%, N: 7,67%.

23. példa

3(RS)-[2-(Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-L-norleucil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

a) lépés: N-[2-(Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-L-norleucin

6,55 g (50 mmól) L-norleucin és 250 ml diklór-metán 0 °C-os elegyébe nitrogén atmoszférában, erélyes keverés közben 100 ml (100 mmól) 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot csepegtetünk. A reakcióelegybe 7,52 g (50 mmól) 3-karbometoxi-propionil-kloridot csepegtetünk. A kapott elegyet 15 percig 0 °C-on keverjük, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az elegyhez 100 ml vizet adunk. Az elegyet 3 n vizes sósavoldattal pH=1 értékre savanyítjuk. Az elegyhez 200 ml etil-acetátot adunk, és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószeret vákuumban lepároljuk. 10,73 g nyers terméket kapunk. 6,47 g (26,4 mmól) így kapott nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítunk, eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. 5,31 g tisztított terméket kapunk; $R_f = 0,45$ (szilikagél rétegen 95:4,75:0,25 térfogatarányú kloroform:metanol:ecetsav eleggyel futtatva).

b) lépés: 2(RS),3(SR)-[2-(Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-L-norleucil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

5,60 g (15,3 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék, 3,75 g (15,3 mmól), a 23. példa a) lépése szerint kapott termék és 4,13 g (30,6 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol 70 ml tetrahidrofuranal készített, 0 °C-os oldatához 3,46 g (16,8 mmól) diciklohexil-karbodimidet adunk. A kapott oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal hígítjuk. A kapott oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként kezdetben dietil-étert, majd 90:10, 75:25 és 50:50 térfogatarányú dietil-éter:etil-acetát elegyet használunk. 5,6 g terméket kapunk; $R_f = 0,45$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: 3(RS)-[2-(Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-L-norleucil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

16,5 ml (0,189 mól) oxalil-klorid 350 ml diklór-metánnal készített, -65 °C-os oldatához lassú ütemben 27,0 ml (0,378 mól) dimetil-szulfoxid 27 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A kapott oldatot 15 percig keverjük, majd az elegyhez 5,60 g (0,00943 mól), a 23. példa b) lépése szerint kapott termék 250 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1 órán át -65 °C-on keverjük, ezután az elegybe 67,0 ml (0,378 mól) di-izopropil-etil-amint csepegtetünk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként dietil-étert, 50:50 térfogatarányú dietil-éter:etil-acetát elegyet végül etil-acetátot használunk. A kapott, részlegesen tisztított terméket szilikagélén újból kromatografáljuk, eluálószerként kloroformot, 2,5:97,5 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet, végül 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 3,24 g terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,80$ és $12,98$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 65:35 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2 ml/perc).

24. példa

3(RS)-[(2-Karboxi-etil)-karbonil]-L-norleucil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

2,60 g (4,39 mmól), a 23. példa c) lépése szerint kapott termék 95 ml metanollal készített oldatához 9,5 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyhez 10,5 ml 1 n vizes sósavoldatot

adunk. Az elegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 35 ml vizet adunk. A kapott szuszpenziót etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. 2,1 g terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 12,63$ és $19,05$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 65:35 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 0,5 ml/perc).

25. példa

3(RS)-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L- α -glutamil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid-fenil-metil-észter előállítás

a) lépés: 2(RS),3(SR)-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L- α -glutamil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid-fenil-metil-észter

1,52 g (4,1 mmól) N-(benzil-oxi-karbonil)-L-glutaminsav- α -benzil-észter és 0,45 ml (4,1 mmól) N-metil-morfolin 30 ml tetrahidrofuránnal készített, -15°C -os oldatához 0,53 ml (4,1 mmól) klórhangyasav-izobutil-észtert adunk. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, majd -40°C -ra hűtjük. Az elegybe 1,5 g (4,1 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük, majd a reakcióelegyet lassú ütemben, egy éjszakai keverés közben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük, az oldatot 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként kloroformot, 2,5:97,5 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet, végül 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 2,13 g terméket kapunk; $R_f = 0,43$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-[(Fenil-metoxi)-karbonil]-L- α -glutamil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid-fenil-metil-észter

5,2 ml (0,059 mól) oxalil-klorid 100 ml diklór-metánnal készített, -65°C -os oldatához óvatosan 8,40 ml (0,118 mól) dimetil-szulfoxid 8 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. Az oldatot 15 percig keverjük, majd az elegybe 2,13 g (2,96 mmól), a 25. példa a) lépése szerint kapott termék 100 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át -60°C -on keverjük, majd az elegybe 20,9 ml (0,118 mól) N,N-di-izopropil-etil-amint csepegtetünk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként dietil-étert, 50:50 térfogatarányú dietil-éter:etil-acetát elegyet, végül etil-acetátot használunk. A kapott, részlegesen tisztított terméket szilikagél oszlopon újból kromatografáljuk, eluálószerként kloroformot, majd rendre 1:99, 2:98, 3:97 és 5:95

térfogatarányú metanol:kloroform elegyeket használunk. 1,35 g terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 7,2$ és $11,5$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 50:50 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2 ml/perc).

26. példa

3(RS)-N²-[2-(Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-N⁶-[(fenil-metoxi)-karbonil]-L-lizil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

a) lépés: N²-[(2-Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-N⁶-fenil-metoxi-karbonil-lizin

6,06 g (0,0216 mól) N-(benzil-oxi-karbonil)-L-lizin 160 ml diklór-metánnal készített, 0°C -os oldatához 43 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk. A reakcióelegyhez erélyes keverés közben 2,66 ml (0,0216 mól) 3-karbometoxi-propionil-kloridot adunk. Az elegyet 15 percig 0°C -on erélyesen keverjük, majd egymás után 100 ml vízzel, 25 ml 1 n vizes sósavoldattal és 500 ml etil-acetáttal hígítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 6,78 g terméket kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

b) lépés: 2(RS),3(SR)-N²-[2-(Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-N⁶-[(fenil-metoxi)-karbonil]-L-lizil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid

4,63 g (12,6 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék, 5,00 g (12,6 mmól), a 26. példa a) lépése szerint kapott termék és 3,76 g (27,8 mmól) hidroxibenzotriazol 65 ml tetrahidrofuránnal készített, 0°C -os elegyéhez 2,85 g (13,9 mmól) diciklohexil-karbondiimidet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át 0°C -on keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük, és éjszakán át keverjük. Az oldószeret vákuumban lepároljuk. A maradékot etil-acetáttal hígítjuk, és az elegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist szilárd kálium-karbonát és vízmentes nátrium-szulfát 10:90 tömegarányú elegyén szárítjuk, szűrjük, és az oldószeret vákuumban lepároljuk. A nyers terméket szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 1:99 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 6,22 g fehér, habszerű terméket kapunk; $R_f = 0,40$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: 3(RS)-N²-[2-(Metoxi-karbonil)-etil-karbonil]-N⁶-[(fenil-metoxi)-karbonil]-L-lizil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

8,8 ml (200 mmól) oxalil-klorid 150 ml vízmentes diklór-metánnal készített, -43°C -os oldatába keverés közben, nitrogén atmoszférában 15,9 g (100 mmól) dimetil-szulfoxid 50 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. Ezután az elegyhez ugyanilyen módon 6,22 g (8,37 mmól), a 26. példa b) lépése szerint kapott termék 60 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1 órán át -20°C -on keverjük, majd az elegybe 70 ml (400 mmól) trietil-amint csepegtetünk. Az elegyet lassú ütemben szoba-

hőmérsékletre hagyjuk melegedni, további 1 órán át keverjük, majd diklór-metánnal hígítjuk. Az elegyet 5 tömeg%-os vizes nátrium-hipoklorit oldattal mossuk, szilárd kálium-karbonát és vízmentes nátrium-szulfát 10:90 tömegarányú keverékén szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 1:99 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 4,5 g halványsárga, habszerű terméket kapunk; $R_f = 0,51$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,99$ és $12,01$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 50:50:0,1 térfogatarányú víz:acetonitril:trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 1 ml/perc).

27. példa

3(RS)-N²-[(2-Karboxi-etil)-karbonil]-N⁶-[(fenil-metoxi)-karbonil]-L-lizil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

2,0 g (2,7 mmól), a 26. példa c) lépése szerint kapott termék, 60 ml metanol és 5,4 ml (5,4 mmól) 1 n vizes nátrium-hidroxid oldat elegyét 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyet 6,0 ml (6,0 mmól) 1 n vizes sósavoldattal pH=7 értékre semlegesítjük. A metanolt vákuumban lepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagél oszlopon (pH = 5,5, Baker) kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként kloroformot használunk. 1,7 g fehér, habszerű terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,06$ és $5,56$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 50:50:0,1 térfogatarányú víz:acetonitril:trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 1 ml/perc).

Elemzés a $C_{34}H_{48}N_5O_9F_3 \times 1,75 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 53,78%, H: 6,83%, N: 9,22%;
talált: C: 53,46%, H: 6,39%, N: 9,03%.

28. példa

3S(vagy R)-N²,N⁶-Di-(fenil-metoxi)-karbonil-L-lizil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

a) lépés: 2(RS),3(SR)-N²,N⁶-Di-[(fenil-metoxi)-karbonil]-L-lizil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid
1,69 g (4,08 mmól) N²,N⁶-benzil-oxi-karbonil-L-lizin, 1,50 g (4,08 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék és 1,10 g (8,16 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol 75 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített, 0 °C-os oldathoz keverés közben, nitrogén atmoszférában 0,93 g (4,49 mmól) diciklohexil-karbodiimidet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszakán át keverjük. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kloroformban oldjuk, az oldatot 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott 3,94 g

nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 95:5 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. 2,48 g terméket kapunk; $R_f = 0,36-0,56$ (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform:metanol eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 18,33$ és $14,99$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 50:50 térfogatarányú acetonitril:víz elegy, átfolyási sebesség: 1,5 ml/perc).

Elemzés a $C_{33}H_{41}F_3N_4O_7$ képlet alapján:

számított: C: 59,01%, H: 6,24%, N: 8,45%;
talált: C: 58,89%, H: 6,33%, N: 7,89%.

b) lépés: 3S(vagy R)-N²,N⁶-Di-[(fenil-metoxi)-karbonil]-L-lizil-L-valil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid

15 Oxalil-klorid 40 ml vízmentes diklór-metánnal készített, -60 °C-os oldathoz keverés közben, nitrogén atmoszférában 2,8 g (36,13 mmól) dimetil-szulfoxid 40 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. Ezután az elegyhez -50 °C-on 2,30 g (3,01 mmól), a 28. példa a) lépése szerint kapott termék 40 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A kapott elegyet 1 órán át -60 °C-on keverjük, majd 7,290 g (72,26 mmól) trietil-amint adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A reakcióelegyet 1 n vizes sósavoldattal kétszer, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott 2,67 g nyers terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. 64 mg terméket kapunk; $R_f = 0,6$ (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform:metanol eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,29$ (Zorbax ODS analitikai oszlop, 60:40 térfogatarányú acetonitril:víz elegy, átfolyási sebesség: 1,5 ml/perc).

Elemzés a $C_{38}H_{50}F_3N_5O_8 \times H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 58,53%, H: 6,72%, N: 8,98%;
talált: C: 58,95%, H: 6,59%, N: 8,74%.

40

29. példa

3(RS)-1-(12-Metoxi-12-oxo-dodecil-oxi)-karbonil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ia) általános képletű vegyület, $R^1 = CH(CH_3)CH_3$,

$R^3 = CH_3OCO(CH_2)_{11}-$, $A = -OCO$]

a) lépés: Metil-12-hidroxi-dodekanoát

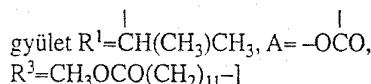
50 4,0 g (18,5 mmól) 1-hidroxi-dodekánssav, 450 ml metanol, 2,5 ml tömény kénsav és 3 ml 3A típusú molekulaszita elegyét 16 órán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal semlegesítjük, vákuumban bepároljuk, és a maradékot dietil-éter és víz között megoszlatjuk. Az éteres oldatot vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. 3,94 g fehér, szilárd terméket kapunk.

NMR-spektrum vonalai (DMSO- d_6): 83,65 (3H, s), 1,7–1,0 (22H, m).

b) lépés: 11-Metoxi-karbonil-undecil-4-nitro-fenil-karbonát

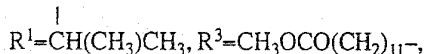
A 7. példa a) lépésében leírtak szerint járunk el, de a 29. példa a) lépése szerint kapott termékből indulunk ki. A terméket kromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként 1:9 térfogatarányú etil-acetát:hexán elegyet használunk. A terméket 59%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,20$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú etil-acetát:hexán eleggyel futtatva).

c) lépés: 2(RS),3(SR)-1-(12-Metoxi-12-oxo-dodecil-oxi)-karbonil-N-[3-(2-hidroxi-1,1,1-trifluor-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület



A 29. példa b) lépése szerint kapott terméket a 7. példa b) lépésében leírt módon a 2. példa b) lépésében kapott termékkel reagáltatjuk. A kapott terméket kromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként 3:7 térfogatarányú acetón:hexán elegyet használunk. A terméket 45%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,43$ („A” oszlop, 35:65 térfogatarányú acetónitril:víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

d) lépés: 3(RS)-1-(12-Metoxi-12-oxo-dodecil-oxi)-karbonil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



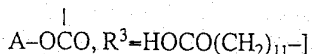
1,1 mmól, a 29. példa c) lépése szerint kapott termék, 65 ml dimetil-szulfid és 50 mmól ecetsav-anhidrid elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldatot dietil-éterrel hígítjuk. A szerves oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal háromszor, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 1:1 térfogatarányú dietil-éter:hexán elegyet használunk. A terméket 100%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 12,73$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú acetónitril:víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times 0,4 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 55,91%, H: 8,00%, N: 5,21%; talált: C: 56,05%, H: 8,00%, N: 5,19%.

30. példa

3(RS)-1-(12-Hidroxi-12-oxo-dodecil-oxi)-karbonil-N-[3-(4-metil-1,1,1-trifluor-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ia) általános képletű vegyület, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$,



Ezt a vegyületet a 14. példában leírt eljárással állít-

juk elő a 29. példa d) lépése szerint kapott termékből. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 1:1 térfogatarányú etil-acetát:hexán elegyet használunk. A terméket 10%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,55$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú acetónitril:víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6 \times 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

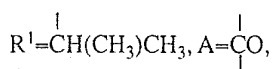
számított: C: 56,47%, H: 7,74%, N: 5,49%;

talált: C: 56,48%, H: 7,96%, N: 5,23%.

31. példa

3(RS)-1-[1-Oxo-5-(fenil-metoxi-karbonil-amino)-pentil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ia) általános képletű vegyület,



$\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_4-$

a) lépés: 5-(Fenil-metoxi-karbonil-amino)-valeriánsav
5,00 g (42,68 mmól) 5-amino-valeriánsav 32,0 ml (32,0 mmól) 2 n vizes nátrium-hidroxid oldattal készített, 0 °C-os oldatához keverés közben, párhuzamosan 7,65 g (6,40 ml, 44,81 mmól) klórhangyasav-benzil-észtert és 32,0 ml (32,0 mmól) 2 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk. A reakcióelegyet fél órán át 0 °C-on keverjük, majd dietil-éterrel mossuk. Az éteres fázist 6 n vizes sósavoldattal pH=2,0 értékre savanyítjuk; ekkor a termék kiválik az oldatból. A kivált terméket leszűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 8,55 g (80,0%) tiszta terméket kapunk; op.: 104–105 °C, $R_f = 0,48$ (szilikagél rétegen 3:97:0,1 térfogatarányú metanol:kloroform:ecetsav eleggyel futtatva).

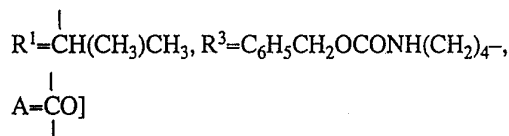
b) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[1-Oxo-5-(fenil-metoxi-karbonil-amino)-pentil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános

képletű vegyület, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{A} = \text{CO}$,

$\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_4-$

0,47 g (1,86 mmól), a 31. példa a) lépése szerint kapott termék, 0,50 g (3,72 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol és 0,40 g (1,95 mmól) diciklohexil-karbodiimid 50 ml kloroformmal készített, 0 °C-os oldatához keverés közben 0,50 g (1,86 mmól), a 2. példa b) lépése szerint kapott terméket adunk. A reakcióelegyet éjszaka át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük és bepároljuk. A kapott szirupszerű maradékot etil-acetátban részlegesen oldjuk. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, a szűrletet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 5 tömeg%-os vizes citromsav-oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 4:96 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 0,78 g (84%) habszerű, fehér terméket kapunk; $R_f = 0,4$ (szilikagél rétegen 4:94 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: 3(RS)-1-[1-Oxo-5-(fenil-metoxi-karbonil-amino)-pentil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



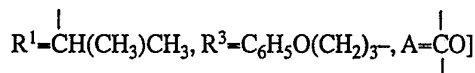
1 mmól, a 31. példa b) lépése szerint kapott termék, 85 mmól dimetil-szulfoxid és 64 mmól ecetsav-anhidrid elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml jeges vízbe öntjük, és 1–4 órán át keverjük. A nyers terméket etil-acetáttal kivonjuk. Az etil-acetátos oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A terméket kromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. A terméket 58%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,56$ és $7,79$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times 1,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 54,74%, H: 6,69%, N: 7,98%; talált: C: 54,87%, H: 6,20%, N: 8,02%.

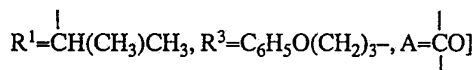
32. példa

3(RS)-1-(1-Oxo-4-fenoxi-butil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ia) általános képletű vegyület,

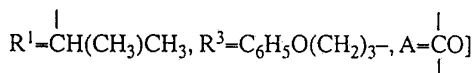


a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-(1-Oxo-4-fenoxi-butil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



0,25 mólos tetrahydrofurános 4-fenoxi-butánkarbonsav-oldathoz egyetlen részletben 1 mólekvalens karbonil-diimidazolt adunk. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 mólekvalens, a 2. példa b) lépése szerint kapott terméket adunk az elegyhez egy részletben. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, majd főlöslégben vett telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá, és a kapott elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A terméket 88%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,53$ és $0,61$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-1-(1-Oxo-4-fenoxi-butil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



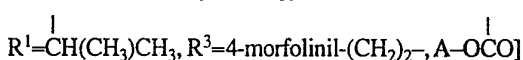
A 32. példa a) lépése szerint kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírt módon alakítjuk át a fenti vegyületté. A terméket vizes kristályosítás után 39%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,68$ és $0,64$ (szilikagél rétegen 9:1 térfogatarányú diklór-metán:metanol eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 \times 1,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 55,93%, H: 6,59%, N: 6,21%; talált: C: 55,88%, H: 6,67%, N: 6,15%.

33. példa

3(RS)-1-[2-(4-Morfolinil)-etoxi-karbonil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

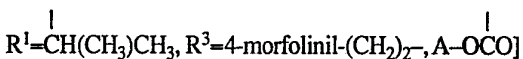
[(Ia) általános képletű vegyület,



a) lépés: 2-(4-Morfolinil)-etil-4-nitro-fenil-karbonát-hidroklorid

2-(4-Morfolinil)-etanolt a 7. példa a) lépésében leírt módon, azonban piridinmentes közegben és a savas mosás elhagyásával klórhangyasav-4-nitro-fenil-észterrel reagáltatunk. A nyers terméket leszűrjük, dietiléterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A 91%-os hozammal kapott terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

b) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[2-(4-Morfolinil)-etoxi-karbonil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



A 33. példa a) lépése szerint kapott terméket a 7. példa b) lépésében leírt módon a 2. példa b) lépésében kapott termékkel reagáltatjuk. A kapott terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:99 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. A terméket 68%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,34$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: 3(RS)-1-[2-(4-Morfolinil)-etoxi-karbonil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



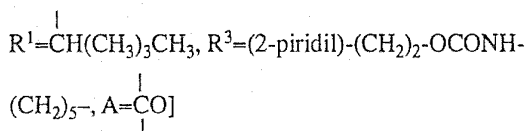
1,1 mmól, a 33. példa b) lépése szerint kapott termék, 65 mmól dimetil-szulfoxid és 50 mmól ecetsav-anhidrid elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal háromszor, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. A terméket 37%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 8,44$ és $9,88$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

gatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{18}H_{28}F_3N_3O_5 \times 1,0 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 48,97%, H: 6,85%, N: 9,51%;
talált: C: 48,97%, H: 6,61%, N: 9,73%.

34. példa

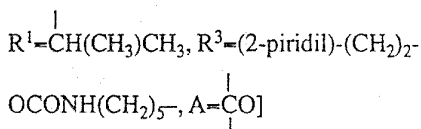
3(RS)-1-[1-Oxo-6-(2-(2-piridil)-etoxi)-karbonil-amino-hexil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása
[(Ia) általános képletű vegyület,



a) lépés: 4-Nitro-fenil-2-(2-piridil-etil)-karbonát

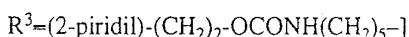
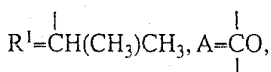
2,26 g (11 mmól) klórhangyasav-p-nitro-fenil-észter 0 °C-os oldatához keverés közben, nitrogén atmoszférában, 1 óra alatt 1,38 g (11 mmól) 2-piridin-etanol 20 ml dietil-éterrel készített oldatát adjuk. A kapott elegyet 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd a kivált csapadékot nitrogén-atmoszférában kiszűrjük és abszolút etanolból átkristályosítjuk. 1,53 g (58%) törtfehér, kristályos terméket kapunk; op.: 125–127 °C.

b) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[1-Oxo-6-(2-(2-piridil)-etoxi)-karbonil-amino-hexil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidrox-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



0,75 g (1,8 mmól), az 50. példa b) lépése szerint kapott aminvegyület, 0,675 g (1,8 mmól), a 34. példa a) lépése szerint kapott termék, 0,52 ml (3,6 mmól) trietil-amin, 25 ml acetonitril és 25 ml víz elegyét 2 napig szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a nyers maradékot kromatográfián tisztítjuk. Eluálószerként 2,5:97,5 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 1,13 mmól (60%) halványsárga, szilárd terméket kapunk. $R_f = 0,5$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: 3(RS)-1-[1-Oxo-6-(2-(2-piridil)-etoxi)-karbonil-amino-hexil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,

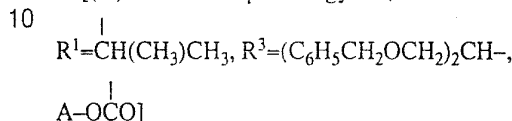


Ezt a vegyületet a 31. példa c) lépésében leírt módon állítjuk elő a 34. példa b) lépése szerint kapott termék-ből. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 3:97 térfogatarányú metanol:diklór-metán elegyet használunk. A terméket 10%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 1,84$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{25}H_{35}F_3N_4O_5 \times 0,5 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 55,85%, H: 6,75%, N: 10,40%;
talált: C: 56,08%, H: 6,82%, N: 10,43%.

5 35. példa

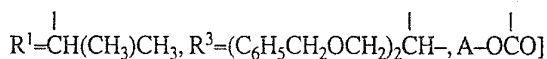
3(RS)-1-[2-Fenil-metoxi-1-(fenil-metoxi-metil)-etoxi-karbonil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása
[(Ia) általános képletű vegyület,



15 a) lépés: 4-Nitro-fenil-2-fenil-metoxi-2-(fenil-metoxi-metil)-etil-karbonát

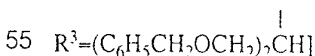
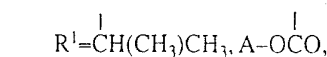
1,48 g (7,34 mmól) klórhangyasav-p-nitro-fenil-észter 30 ml dietil-éterrel készített oldatába 0–5 °C-on, keverés közben 0,74 g (7,34 mmól) trietil-amin csepegtetünk. A reakcióelegyhez 0–5 °C-on 2,0 g (7,34 mmól) 1,3-dibenzil-glicerín 20 ml dietil-éterrel készített oldatát adjuk, és a kapott elegyet 2 órán át 0–5 °C-on keverjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott 3,6 g sárga, olajos maradékot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 8:2 térfogatarányú hexán:dietil-éter elegyet használunk. 2,19 g (68%) átlátszó, olajos terméket kapunk; $R_f = 0,33$ (szilikagél rétegen 7:3 térfogatarányú hexán:éter eleggyel futtatva).

25 b) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[2-Fenil-metoxi-1-(fenil-metoxi-metil)-etoxi-karbonil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidrox-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



A 35. példa a) lépése szerint kapott terméket a 7. példa b) lépésében leírt módon a 2. példa b) lépése szerint előállított vegyülettel reagáltatjuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 95:5 térfogatarányú kloroform:etil-acetát elegyet használunk. A terméket 62%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,81$ és $6,29$ („A” oszlop, 40:60 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

45 c) lépés: 3(RS)-1-[2-Fenil-metoxi-1-(fenil-metoxi-metil)-etoxi-karbonil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



A 35. példa b) lépésében kapott termékek a 31. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 98:2 térfogatarányú kloroform:etil-acetát elegyet használunk. Hozam: 13%. Nagynyomású folyadékkromatográfiás

elemzés: $t_R = 5,62$ („A” oszlop, 40:60 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{29}H_{35}F_3N_2O_5 \times 0,25 H_2O$ képlet alapján:

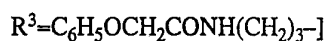
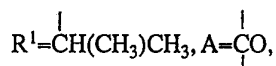
számított: C: 61,20%, H: 6,28%, N: 4,92%;

talált: C: 61,28%, H: 6,34%, N: 5,15%.

36. példa

3(RS)-1-[1-Oxo-4-(1-oxo-2-fenoxi-etil-amino)-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ia) általános képletű vegyület,



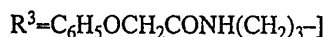
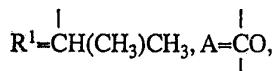
a) lépés: 4-(1-Oxo-2-fenoxi-etil-amino)-butánkarbonsav-etil-észter

3,4 g 4-amino-butánkarbonsav-etil-észter-hidroklorid, 2,76 ml fenoxi-acetil-klorid, 50 ml dietil-éter és 50 ml víz elegyéhez egy részletben 4,2 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. 2 óra elteltével a fázisokat elválasztjuk egymástól, a szerves fázist 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mosuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 3,1 g (53%) olajos terméket kapunk.

b) lépés: 4-(1-Oxo-2-fenoxi-etil-amino)-butánkarbonsav

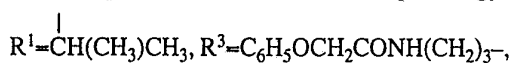
3,1 g, a 36. példa a) lépése szerint kapott termék és 15 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldat elegyét 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott oldatot 2 n vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A kivált csapadékot elkülönítjük, vízzel mossuk, majd igen kis nyomáson szárítjuk. 2,5 g (95%) fehér, szilárd terméket kapunk; op.: 91–94 °C.

c) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[1-Oxo-4-(1-oxo-2-fenoxi-etil-amino)-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



A 36. példa b) lépésében kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt eljárással a 2. példa b) lépésében kapott vegyülettel reagáltatjuk. A terméket savas és lúgos mosással tisztítjuk. 92%-os hozamot érünk el. $R_f = 0,43$ és $0,48$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

d) lépés: 3(RS)-1-[1-Oxo-4-(1-oxo-2-fenoxi-etil-amino)-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



A 36. példa d) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 3:97 térfo-

gatarányú metanol:diklór-metán elegyet használunk. A kívánt terméket 75%-os hozammal kapjuk. Nagy nyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,62$ és $6,02$ („A” oszlop, 65:35 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{23}H_{30}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

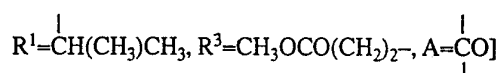
számított: C: 56,25%, H: 6,28%, N: 8,56%;

talált: C: 56,28%, H: 6,40%, N: 8,30%.

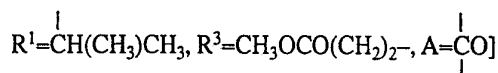
37. példa

3(RS)-1-(4-Metoxi-1,4-dioxo-butil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ia) általános képletű vegyület,

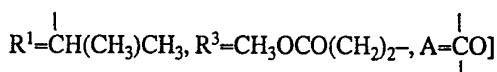


a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-(4-Metoxi-1,4-dioxo-butil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



1,34 g, a 2. példa b) lépése szerint kapott termék 50 ml diklór-metánnal és 6 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal készített elegyéhez keverés és jégűtés közben 0,75 g 3-karbometoxi-propionil-kloridot cspegetünk. 1 óra elteltével a fázisokat elválasztjuk egymástól. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 1,1 g (58%) fehér, porszerű terméket kapunk. $R_f = 0,57$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-1-(4-Metoxi-1,4-dioxo-butil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



A 37. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol:diklór-metán elegyet használunk. A terméket 71%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,58$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

Elemzés a $C_{16}H_{23}F_3N_2O_5 \times 0,75 H_2O$ képlet alapján:

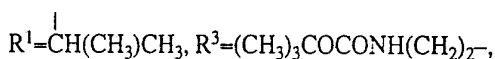
számított: C: 48,79%, H: 6,27%, N: 7,11%;

talált: C: 49,04%, H: 6,12%, N: 6,83%.

38. példa

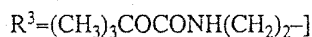
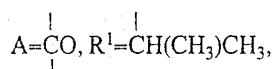
3(RS)-1-[3-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-amino-1-oxo-propil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ia) általános képletű vegyület,



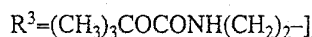
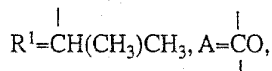
60

a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[3-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-amino-1-oxo-propil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



A 2. példa b) lépése szerint kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt módon 3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-propánkarbonsavval reagáltatjuk. A kívánt terméket 80%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,35$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-1-[3-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-amino-1-oxo-propil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



A 38. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol:diklór-metán elegyet használunk. A kívánt terméket 61%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,46$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 50,83%, H: 6,62%, N: 9,39%;
talált: C: 51,18%, H: 7,00%, N: 9,28%.

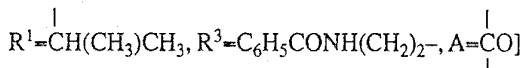
39. példa

3(RS)-1-(3-Benzoil-amino-1-oxo-propil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás [(Ia)

általános képletű vegyület,

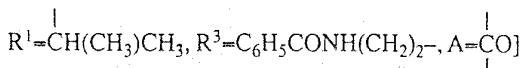


a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-(3-Benzoil-amino-1-oxo-propil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



A 2. példa b) lépése szerint kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt módon 3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-propionsavval reagáltatjuk. A kívánt terméket 83%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,39$ és $0,42$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-1-(3-Benzoil-amino-1-oxo-propil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



A 39. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, és a terméket

kromatografálással tisztítjuk. Eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol:diklór-metán elegyet használunk. A terméket 48%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,54$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

5

Elemzés a $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ képlet alapján:

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

talált: C: 57,12%, H: 6,59%, N: 9,45%.

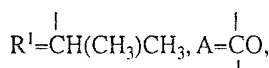
10

40. példa

3(RS)-1-[3-(1-Oxo-2,2-difenil-etil)-amino]-1-oxo-butil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ia) általános képletű vegyület,

15



20

a) lépés: Etil-3-(1-oxo-2,2-difenil-etil)-amino-butanoát 2,51 g 4-amino-vajsav-etil-észter-hidroklorid és 3,46 g difenil-acetil-klorid 50 ml diklór-metánnal készített oldatához keverés közben 50 ml vizet, majd egy részletben 3,4 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. 2 óra elteltével a fázisokat elválasztjuk egymástól. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 3,5 g (72%) fehér, szilárd terméket kapunk; $R_f = 0,71$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

25

30

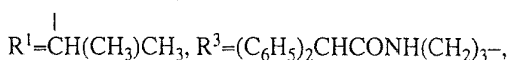
b) lépés: 3-(1-Oxo-2,2-difenil-etil)-amino-vajsav

3,5 g, a 40. példa a) lépése szerint kapott termék, 30 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldat és 10 ml etanol elegyét 10 órán át keverjük, majd az oldatot dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist 2 n vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A kivált szilárd anyagot elkülönítjük, vízzel mossuk és igen kis nyomáson szárítjuk. 2,9 g (93%) fehér, porszerű, szilárd terméket kapunk.

35

c) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[3-(1-Oxo-2,2-difenil-etil)-amino-1-oxo-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,

40



45

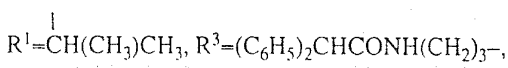


A 40. példa b) lépése szerint kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt módon a 2. példa b) lépése szerint előállított vegyülettel reagáltatjuk. A kívánt terméket 81%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,13$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

50

d) lépés: 3(RS)-1-[3-(1-Oxo-2,2-difenil-etil)-amino-1-oxo-butil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,

55



60

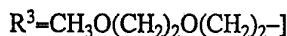
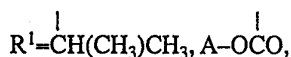
A 40. példa c) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, és a kapott terméket kromatográfiásan tisztítjuk. Eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol:diklór-metán elegyet használunk. A kívánt terméket 27%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,24$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

Elemzés a $C_{29}H_{34}F_3N_3O_4 \times 1,0 N_2O$ képlet alapján:
számított: C: 61,31%, H: 6,48%, N: 7,39%;
talált: C: 61,58%, H: 6,77%, N: 7,43%.

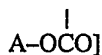
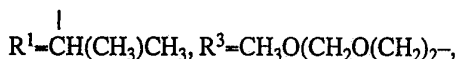
41. példa

3(RS)-1-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxi-karbonil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ia) általános képletű vegyület,

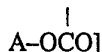
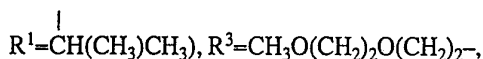


a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxi-karbonil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



A 19. példa a) lépésében kapott terméket a 7. példa b) lépésében leírt módon a 2. példa b) lépése szerint előállított termékkel reagáltatjuk. A kapott terméket vízmentes szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 10:90-től 40:60-ig növekvő térfogatarányú acetont:hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 75%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,30$ és $0,35$ (szilikagél rétegen 40:60 térfogatarányú acetont:hexán eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-1-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxi-karbonil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



A 41. példa a) lépésében kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, majd a terméket kromatográfiásan tisztítjuk. Eluálószerként 1:3 térfogatarányú acetont:kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 42%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,69$ („A” oszlop, 75:25 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

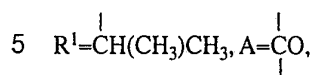
Elemzés a $C_{17}H_{27}F_3N_2O_6$ képlet alapján:
számított: C: 49,39%, H: 6,83%, N: 6,78%;
talált: C: 49,27%, H: 6,80%, N: 6,48%.

42. példa

3(RS)-1-[1,4-Dioxo-4-(fenil-metil-amino)-butil]-N-

[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ia) általános képletű vegyület,

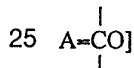
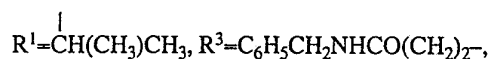


a) lépés: 4-Oxo-4-(fenil-metil-amino)-vajsav

10,7 g benzil-amin, 10 g borostyánkősav-anhidrid és

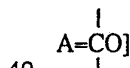
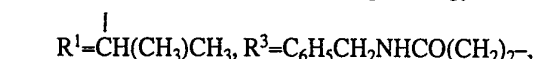
10 liter tetrahydrofuran elegyet 2 napig keverjük. A szilárd anyagot kiszűrjük és 110 ml 1 n vizes nátrium-hidroxi oldatban oldjuk. A vizes fázist dietil-éterrel mossuk, majd jégűtés közben tömény vizes sósavval dattal megsavanyítjuk. A szilárd anyagot elkülönítjük, vízzel mossuk, majd igen kis nyomáson szárítjuk. 10,9 g (53%) fehér, porszerű terméket kapunk, op.: 137,5–138 °C.

b) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[1,4-Dioxo-4-(fenil-metil-amino)-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



A 42. példa a) lépésében kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt módon a 2. példa b) lépésében előállított vegyülettel reagáltatjuk. A kívánt terméket 74%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,48$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

c) lépés: 3(RS)-1-[1,4-Dioxo-4-(fenil-metil-amino)-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



A 42. példa b) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, és a terméket kromatográfiásan tisztítjuk. Eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol:diklór-metán elegyet használunk. A kívánt terméket 40%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,56$ (1:9 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel szilikagél rétegen futtatva).

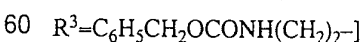
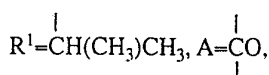
Elemzés a $C_{22}H_{28}F_3N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C: 58,10%, H: 6,20%, N: 9,23%;
talált: C: 57,90%, H: 6,36%, N: 9,27%.

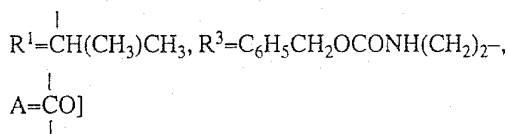
43. példa

3(RS)-1-[1-Oxo-3-(fenil-metoxi-karbonil-amino)-propil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ia) általános képletű vegyület,

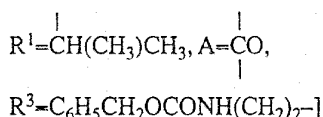


a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[1-Oxo-3-(fenil-metoxi-karbonil-amino)-propil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



A 2. példa b) lépése szerint kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt módon benzil-oxi-karbonil-β-alaninnal reagáltatjuk. A kívánt terméket 82%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,59$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol: diklór-metán eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-1-[1-Oxo-3-(fenil-metoxi-karbonil-amino)-propil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



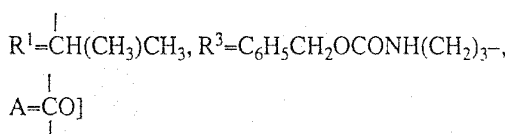
A 43. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, és a terméket kromatográfiásan tisztítjuk. Eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol: diklór-metán elegyet használunk. A kívánt terméket 35%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,23$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: diklór-metán eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times 0,4 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 55,20%, H: 6,06%, N: 8,77%;
talált: C: 55,28%, H: 6,25%, N: 8,55%.

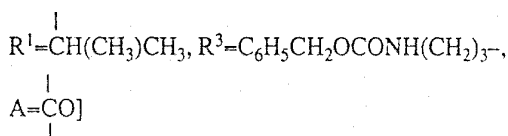
44. példa

3(RS)-1-[1-Oxo-4-(fenil-metoxi-karbonil-amino)-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ia) általános képletű vegyület,

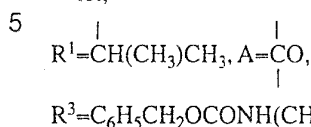


a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[1-Oxo-4-(fenil-metoxi-karbonil-amino)-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



A 2. példa b) lépése szerint kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt módon benzil-oxi-karbonil-4-amino-vajsavval reagáltatjuk. A kívánt terméket 72%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,47$ (szilikagél rétegen 1:1 térfogatarányú dietil-éter: etil-acetát eleggyel futtatva).

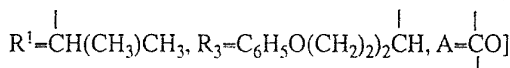
b) lépés: 3(RS)-1-[1-Oxo-4-(fenil-metoxi-karbonil-amino)-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



A 44. példa a) lépésében kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, és a kapott vegyületet preparatív vékonyrétegekromatográfiás úton tisztítjuk. Eluálószerként 2,5:97,5 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 32%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,65$ és $0,68$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

45-46. példa

3R(és S)-1-[1-Oxo-4-fenoxi-2-(2-fenoxi-etil)-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása [(Ia) általános képletű vegyület,



(45. példa)

a) lépés: 2,2-Di-(2-fenoxi-etil)-malonsav-dietil-észter

2,3 g fémnátrium 50 ml abszolút etanollal készített oldatához keverés közben 15,2 ml malonsav-dietil-észtert, majd 15,7 g 2-fenoxi-etil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 12 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd az etanolt vákuumban lepároljuk, és a maradékot 40 ml vízzel hígítjuk. A vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A terméket desztilláljuk. 12,2 g (27%) átlátszó, folyékony terméket kapunk; fp.: 155–157 °C/106 Pa $R_f = 0,34$ (szilikagél rétegen diklór-metánnal futtatva).

b) lépés: 4-Fenoxi-2-(2-fenoxi-etil)-vajsav

10,0 g, a 45. példa a) lépése szerint kapott termék, 17,7 g kálium-hidroxid és 22 ml víz elegyét 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A kivált szilárd anyagot elkülönítjük, vízzel mossuk és levegőn szárítjuk. A kapott 8,44 g szilárd anyagot 2 órán át 170 °C-on tartjuk, majd lehűtjük és ciklohexánból átkristályosítjuk. 4,1 g (93%) finom, fehér, tűkristályos terméket kapunk; op.: 85–86 °C.

Elemzés a $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$ képlet alapján:

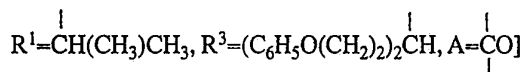
számított: C: 71,98%, H: 6,71%;

talált: C: 71,92%, H: 6,71%.

c) lépés: 4-Fenoxi-2-(2-fenoxi-etil)-butanoil-klorid

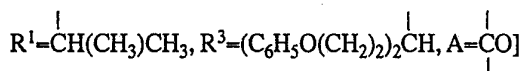
1,5 g, a 45. példa b) lépése szerint kapott termék és 0,73 ml tionil-klorid elegyét 1 órán át forrásban lévő vízfürdőn tartjuk, majd az illékony komponenseket ki-forraljuk. A savklodiot átlátszó olaj formájában, kvantitatív hozammal kapjuk, és közvetlenül felhasználjuk a következő lépésben.

d) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[1-Oxo-4-fenoxi-2-(2-fenoxi-
etil)-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-
pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű ve-
gyület,



A 45. példa c) lépése szerint kapott terméket a 37. példa a) lépésében leírt módon a 2. példa b) lépésében kapott vegyülettel reagáltatjuk. A kívánt terméket 95%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,47$ és $0,54$ (szilikagél rétegen dietil-éterrel futtatva).

e) lépés: 3R(vagy S)-1-[1-Oxo-4-fenoxi-2-(2-fenoxi-
etil)-butil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pen-
til)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,



A 45. példa d) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, majd a diastereoizomerek elegyét szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként 60:40-től 75:25-ig növekvő mennyiségű dietil-étert tartalmazó dietil-éter:hexán elegyet használunk. A cím szerinti termék egyik – nagyobb mozgékonyaságú – izomerjét 27,7%-os hozammal kapjuk a nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: ($t_R = 6,94$ („A” oszlop, 65:35 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc) alapján kiválasztott frakcióból.

Elemzés a $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ képlet alapján:
számított: C: 63,49%, H: 6,43%, N: 5,11%;
talált: C: 63,39%, H: 6,47%; N: 5,07%.

(46. példa)

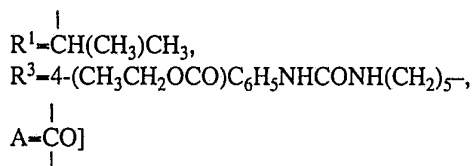
A 45. példa e) lépésében ismertetett kromatográfiás elválasztás során a kisebb mozgékonyaságú izomert 28,3%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,04$ („A” oszlop, 65:35 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ képlet alapján:
számított: C: 63,49%, H: 6,43%, N: 5,11%;
talált: C: 63,50%, H: 6,45%, N: 5,26%.

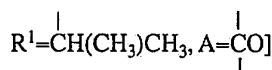
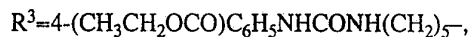
47. példa

3(RS)-1-[6-((4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbo-
nil-amino)-1-oxo]-hexil-N-[3-(1,1,1-tri-
fluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előál-
lítása

[(Ia) általános képletű vegyület,

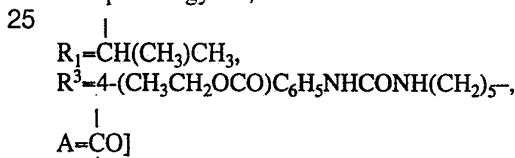


a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[6-((4-Etoxi-karbonil-fenil)-
amino-karbonil-amino)-1-oxo]-hexil-N-[3-(1,1,1-
trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid
[(VIIa) általános képletű vegyület,



5 0,6 g (1,5 mmól), az 50. példa b) lépése szerint ka-
pott termék és 0,15 g (1,5 mmól) trietil-amin 20 ml
dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmér-
sékleten, nitrogén atmoszférában, keverés közben
10 0,288 g (1,5 mmól) p-izocianáto-benzoészav-etil-észtert
adunk. A kapott elegyet éjszakán át szobahőmérsékle-
ten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. Az ámbr-
színű maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 1 n
vizes sósavoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött
szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A ka-
15 pott 1,15 g olajos maradékot kromatografálással tisztít-
juk, eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloro-
form: metanol elegyet használunk. 0,62 g (70%) fehér,
szilárd terméket kapunk. $R_f = 0,28$ és $0,35$ (szilikagél
rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform: metanol
eleggyel futtatva).

20 b) lépés: 3(RS)-1-[6-((4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-
karbonil-amino)-1-oxo]-hexil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-
metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános
képletű vegyület,

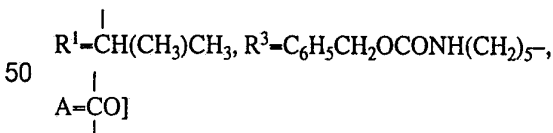


30 A 47. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. pél-
da c) lépésében leírt módon oxidáljuk, és a kapott vegyü-
letet kromatográfiásan tisztítjuk. Eluálószerként 97:3
térfogatarányú kloroform: metanol elegyet használunk.
35 A kívánt terméket 43%-os hozammal kapjuk. Nagyny-
omású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 12,39$ és
15,79 („A” oszlop, 65:35 térfogatarányú víz: acetonitril
elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

40 Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \times 1,0 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 55,09%, H: 6,68%, N: 9,51%;
talált: C: 54,75%, H: 6,63%, N: 9,29%.

48. példa

45 3(RS)-1-[6-((Fenil-metoxi-karbonil-amino)-1-oxo-
hexil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-
prolin-amid előállítása
[(Ia) általános képletű vegyület,



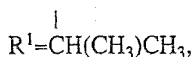
50 Az 50. példa a) lépése szerint kapott terméket a 31.
példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, és a kapott
vegyületet kromatografálással tisztítjuk. Eluálószer-
ként 97:3 térfogatarányú kloroform: metanol elegyet
55 használunk. A kívánt terméket 31%-os hozammal kap-
juk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: t_R
= 4,06 („A” oszlop, 1:1 térfogatarányú acetonitril: víz
elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{25}H_{34}F_3N_3O_5 \times 0,5 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 57,46%, H: 6,75%, N: 8,04%;
talált: C: 57,87%, H: 6,24%, N: 7,85%.

49. példa

3(RS)-1-[6-((4-Karboxi-fenil)-amino-karbonil-amino)-1-oxo]-hexil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ia) általános képletű vegyület,



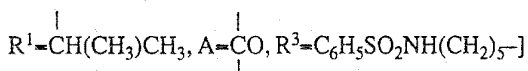
A 47. példa b) lépése szerint kapott terméket a 14. példában leírt eljárással alakítjuk át a cím szerinti vegyületté. A kívánt terméket 38%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,24$ és $8,0$ („A” oszlop, 75:25 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{25}H_{33}F_3N_4O_6 \times 2,5 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 51,1%, H: 6,50%, N: 9,50%;
talált: C: 51,34%, H: 5,93%, N: 8,95%.

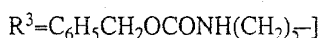
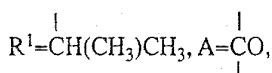
50. példa

3(RS)-1-(6-Fenil-szulfonil-amino-1-oxo-hexil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ia) általános képletű vegyület,

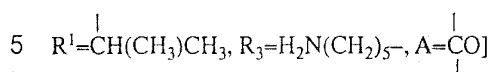


a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-[6-Fenil-metoxi-karbonil-amino)-1-oxo-hexil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



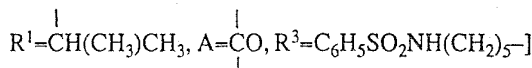
6,84 g (25,7 mmól) N-(benzil-oxi-karbonil)-amino-kapronsav, 6,89 g (25,7 mmól), a 2. példa b) lépése szerint kapott termék és 6,94 g (51,4 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol 250 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített, 0 °C-os oldatához nitrogén atmoszférában, keverés közben 6,35 g (30,8 mmól) diciklohexil-karbo-diimidet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, éjszakán át keverjük, végül szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a barna maradékot kloroformban oldjuk. Az oldatot 20 tömeg%-os vizes citromsav-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölé szűrjük, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. 8,0 g (61%) viaszos, szilárd terméket kapunk. $R_f = 0,35$ (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform:metanol eleggyel futtatva).

b) lépés: 2(RS),3(SR)-1-(6-Amino-1-oxo-hexil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



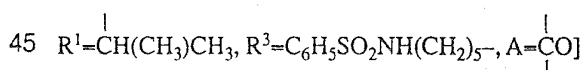
2,06 g (3,99 mmól), az 50. példa a) lépése szerint kapott termék, 100 ml etanol és 0,3 g 10%-os palládium/csontszén katalizátor elegyét Parr-készülékben, rázás közben 3 órán át 3039 mbar hidrogénnyomáson hidrogénezzük. Az elegyet Celite szűrési segédanyaggon keresztül szűrjük, és a szűrőleplenyt etanollal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 1,36 g (86%) halványszürke, viaszos, olajos terméket kapunk. $R_f = 0,2$ (szilikagél rétegen 85:15 térfogatarányú kloroform:metanol eleggyel futtatva).

c) lépés: 2(RS),3(SR)-1-(6-Fenil-szulfonil-amino-1-oxo-hexil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



0,26 g (1,5 mmól), az 50. példa b) lépése szerint kapott termék, 0,3 g (3,0 mmól) trietil-amin és 20 ml vízmentes dimetil-formamid elegyéhez szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában, keverés közben 0,6 g (1,5 mmól) benzol-szulfonil-kloridot adunk, és a kapott elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A dimetil-formamidot vákuumban lepároljuk, és a barnás maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 1 n vizes sósavoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölé szűrjük, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. 0,48 g (60%) fehér, porszerű terméket kapunk. $R_f = 0,30$ és $0,40$ (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform:metanol eleggyel futtatva).

d) lépés: 3(RS)-1-(6-Fenil-szulfonil-amino-1-oxo-hexil)-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ia) általános képletű vegyület,

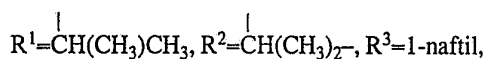


Az 50. példa c) lépése szerint kapott terméket a 8. példa b) lépésében leírt módon oxidáljuk, és a kapott vegyületet két lépésben, kromatográfiás úton tisztítjuk. Eluálószerként 3:1 térfogatarányú dietil-éter:hexán elegyet, majd 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. A kívánt terméket 36%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 8,48$ és $10,33$ (33:65 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

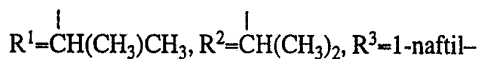
51. példa

3(RS)-1-(Naftil-karbonil)-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: 2(RS),3(SR)-(1-Naftil-karbonil)-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,

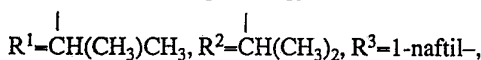


A 3. példa d) lépése szerint kapott terméket a 20. példa a) lépésében leírt módon 1-naftalin-karbonil-kloriddal reagáltatjuk, és a kapott vegyületet preparatív vékonyréteggromatográfiás úton tisztítjuk. Eluálószerként 4:6 térfogatarányú hexán:dietil-éter elegyet használunk. A kívánt terméket 38%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,46$ és $0,41$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C: 60,32%, H: 6,37%, N: 7,82%;
talált: C: 60,89%, H: 6,21%, N: 7,68%.

b) lépés: 3(RS)-(1-Naftil-karbonil)-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



24,0 g (190 mmól) oxalil-klorid 350 ml diklór-metánnal készített, -43°C -os oldatához lassú ütemben 29,7 g (380 mmól) dimetil-szulfoxid 81 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A kapott oldatot 15 percig keverjük, majd hozzáadjuk 9,4 mmól, az 51. példa b) lépése szerint kapott termék 83 ml diklór-metánnal készített oldatát. A reakcióelegyet 1 órán át -30°C -on keverjük, ezután az elegybe 48,9 g (380 mmól) di-izopropil-etil-amint csepegtetünk, és az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet 1 n vizes sósavoldattal, 5%-os vizes nátrium-hipoklorit oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív vékonyréteggromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként 40:60 térfogatarányú hexán:dietil-éter elegyet használunk. A kívánt terméket 38%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,21$ és $7,31$ („A” oszlop, 50:50:0,1 térfogatarányú acetonnitril: víz: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 1,5 ml/perc).

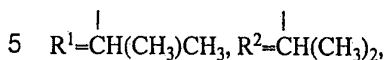
Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 60,32%, H: 6,37%, N: 7,82%;
talált: C: 60,69%, H: 6,21%, N: 7,68%.

52. példa

3(RS)-[4-(Metil-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-

amino-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,



A 16. példa szerint előállított terméket a 89. példában leírt módon metán-szulfonamiddal reagáltatjuk, és a kapott vegyületet szilikagélén (Baker, pH=5,0) kromatografáljuk. Eluálószerként 97:3-tól 90:10-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó kloroform:metanol elegyet használunk. A kívánt terméket 59%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 2,60$ és $3,33$ („C” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz: acetonnitril elegy, átfolyási sebesség: 6,0 ml/perc).

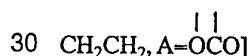
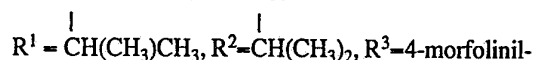
Elemzés a $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 48,85%, H: 5,74%, N: 11,39%;

talált: C: 49,03%, H: 5,74%, N: 10,86%.

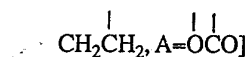
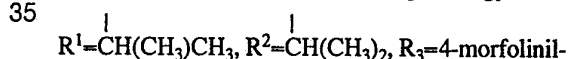
53. példa

3(RS)-[2-(4-Morfolinil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: 2(RS),3(SR)-[2-(4-Morfolinil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,

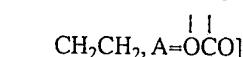
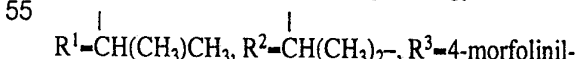


A 3. példa d) lépése szerint kapott terméket a 7. példa b) lépésében leírt módon a 33. példa a) lépésében kapott vegyülettel reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2,5:97,5 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 55%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,62$ és $5,85$ („A” oszlop, 1:1 térfogatarányú acetonnitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \times \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 50,95%, H: 7,61%, N: 10,32%;

talált: C: 50,95%, H: 7,20%, N: 10,02%.

b) lépés: 3(RS)-[2-(4-Morfolinil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



24,0 g (190 mmól) oxalil-klorid 350 ml diklór-metánnal készített, -43°C -os oldatához 29,7 g (380 mmól) di-

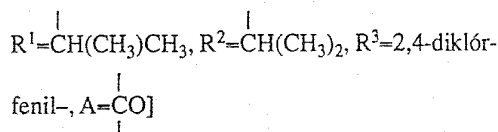
metil-szulfoxid 135 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A képzett oldatot 15 percig keverjük, majd hozzáadjuk 9,4 mmól, az 53. példa a) lépése szerint kapott termék 125 ml diklór-metánnal készített oldatát. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, eközben -43°C -ról -20°C -ra hagyjuk melegedni. Az elegybe 48,9 g (380 mmól) di-izopropil-etil-amint csepegtetünk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet diklór-metánnal hígítjuk, vizes nátrium-hidroxid oldattal ($\text{pH} = 10$) mossuk, kálium-karbonát és vízmentes nátrium-szulfát keverékén szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 18%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfias elemzés: $t_R = 2,00$ és $2,60$ („A” oszlop, 1:1 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \times 1,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 50,26%, H: 7,34%, N: 10,19%; talált: C: 50,49%, H: 6,96%, N: 9,96%.

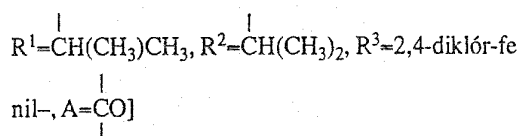
54. példa

3(RS)-[(2,4-Diklór-fenil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,

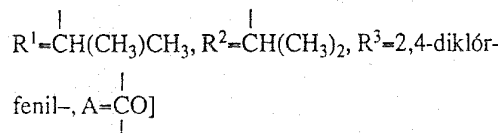


a) lépés: 2(RS),3(SR)-[(2,4-Diklór-fenil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 3. példa d) lépése szerint előállított terméket a 20. példa a) lépésében leírt módon 2,4-diklór-benzoil-kloriddal reagáltatjuk. A kívánt terméket 98%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,54$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-[(2,4-Diklór-fenil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



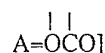
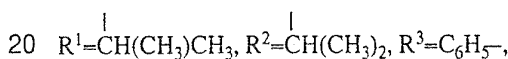
24,0 g (190 mmól) oxalil-klorid 350 ml diklór-metánnal készített, -65°C -os oldatához 29,7 g (380 mmól) dimetil-szulfoxid 27 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk lassú ütemben. A kapott oldatot 15 percig keverjük, majd 9,4 mmól, az 54. példa a) lépése szerint előállított vegyület 250 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 1 órán át -65°C -on keverjük, majd az elegybe 48,9 g (380 mmól) di-izopropil-etil-amint cse-

pegtetünk, és az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 3:97 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 15%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfias elemzés: $t_R = 17,93$ és $18,55$ („A” oszlop, 55:45 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

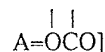
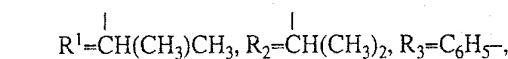
Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 49,65%, H: 5,43%, N: 7,55%; talált: C: 49,95%, H: 5,31%, N: 7,35%.

55. példa

3(RS)-Fenoxi-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: 2(RS),3(SR)-Fenoxi-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



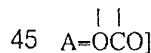
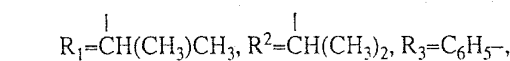
30

A 3. példa d) lépésében kapott terméket a 20. példa

a) lépésében leírt módon klórhangyasav-fenil-észterrel reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 61%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,31$ és $0,36$ (szilikagél rétegen 3:97 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

35

b) lépés: 3(RS)-Fenoxi-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-metil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



Az 55. példa a) lépése szerint kapott terméket az 54. példa b) lépésében leírt módon oxidáljuk, majd a kapott terméket kromatografálással tisztítjuk. Eluálószerként 15:85 térfogatarányú hexán: dietil-éter elegyet használunk. A kívánt terméket 37%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfias elemzés: $t_R = 2,72$ és $3,55$ („A” oszlop, 1:1 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

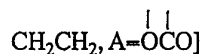
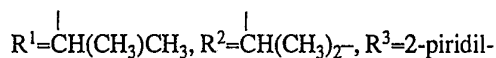
Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 55,86%, H: 6,32%, N: 8,50%; talált: C: 56,07%, H: 6,30%, N: 8,48%.

56. példa

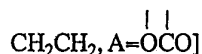
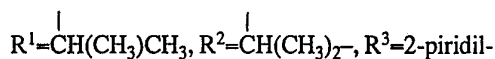
3(RS)-[2-(2-Piridil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-

(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,

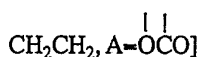
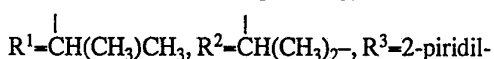


a) lépés: 2(RS),3(SR)-[2-(2-piridil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 3. példa d) lépése szerint kapott terméket a 34. példa b) lépésében leírt módon a 34. példa a) lépése szerint előállított vegyülettel reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 4:96 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 50%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,30$ és $0,34$ (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform: metanol eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-[2-(2-Piridil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



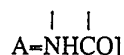
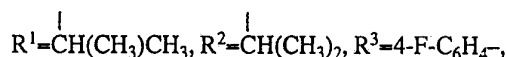
Az 56. példa a) lépése szerint kapott terméket az 54. példa b) lépésében leírt módon oxidáljuk, azonban a savas mosását elhagyjuk. A kapott terméket kétszeri kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:1 térfogatarányú hexán: dietil-éter elegyet, majd 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 19%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfias elemzés: $t_R = 9,52$ és $14,58$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 1,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5 \times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 54,59%, H: 6,58%, N: 10,61%;
talált: C: 54,63%, H: 6,47%, N: 10,55%.

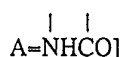
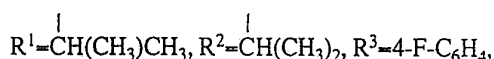
57. példa

3(RS)-[(4-Fluor-fenil)-amino-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,

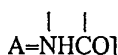
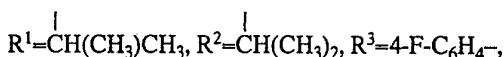


a) lépés: 2(RS),3(SR)-[(4-Fluor-fenil)-amino-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 3. példa d) lépése szerint kapott terméket a 15. példa a) lépésében leírt módon 4-fluor-fenil-izocianáttal reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2,5:97,5-től 5:95-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol: kloroform elegyeket használunk. A kívánt terméket 84%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,37$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-[(4-Fluor-fenil)-amino-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,

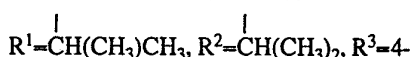


Az 57. példa a) lépése szerint kapott terméket az 54. példa b) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 3:97 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 42%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfias elemzés: $t_R = 8,87$ és $12,10$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 1,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$ képlet alapján:
számított: C: 54,97%, H: 6,20%, N: 11,15%;
talált: C: 55,18%, H: 6,15%, N: 11,08%.

58. példa

3(RS)-[4-(Fenil-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-amino-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása
[(Ib) általános képletű vegyület,



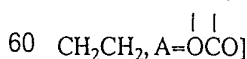
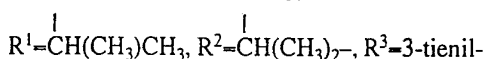
A 16. példa szerint előállított terméket a 89. példában leírt módon benzol-szulfonamiddal reagáltatjuk. A terméket szilikagélén (Baker, pH=5,0) kromatografáljuk, eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform: metanol elegyet használunk. A kívánt terméket 42%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfias elemzés: $t_R = 4,05$ és $5,93$ („C” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 6,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 53,25%, H: 5,51%, N: 10,34%;
talált: C: 53,38%, H: 5,61%, N: 10,02%.

59. példa

3(RS)-[2-(3-Tienil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

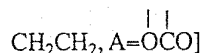
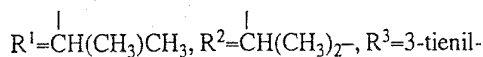
[(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: 4-Nitro-fenil-2-(3-tienil)-etil-karbonát

3-Tiofén-etanol a 7. példa a) lépésében leírt módon klórhangyasav-4-nitro-fenil-észterrel reagáltatunk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:9 térfogatarányú etil-acetát: hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 56%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,25$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú etil-acetát: hexán eleggyel futtatva).

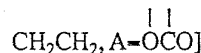
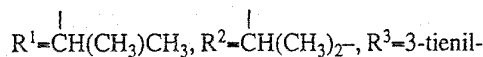
b) lépés: 2(RS),3(SR)-[2-(3-Tienil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 3. példa d) lépése szerint kapott terméket a 7. példa b) lépésében leírt módon az 59. példa a) lépésében előállított vegyülettel reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 3:7 térfogatarányú acetón: hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 58%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,23$ és $0,27$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ képlet alapján:
számított: C: 52,96%, H: 6,57%, N: 8,06%;
talált: C: 53,28%, H: 6,46%, N: 7,77%.

c) lépés: 3(RS)-[2-(3-Tiofenil)-etoxi-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



24,0 g (190 mmól) oxalil-klorid 350 ml diklór-metánnal készített, -43°C -os oldatához lassú ütemben 29,7 g (380 mmól) dimetil-szulfoxid 135 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A kapott oldatot 15 percig keverjük, majd 9,4 mmól, az 59. példa b) lépése szerint kapott termék 125 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át -43°C -on keverjük, majd az elegybe 48,9 g (380 mmól) di-izopropil-etil-amint csepegtetünk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, 1 n vizes sósavoldattal, 5 tömeg%-os vizes nátrium-hipoklorit-oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:4 térfogatarányú acetón: hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 23%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,09$ és $7,61$ („A” oszlop; 1:1 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

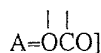
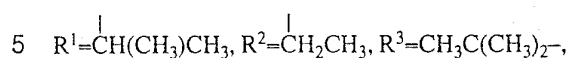
Elemzés a $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ képlet alapján:
számított: C: 53,17%, H: 6,21%, N: 8,09%;
talált: C: 52,92%, H: 6,26%, N: 8,09%.

60. példa

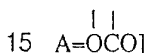
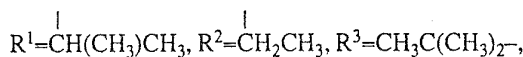
3(RS)-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-L- α -amino-buti-

ril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,

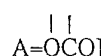
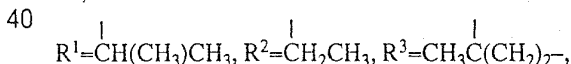


a) lépés: 2(RS),3(SR)-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-1- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



7,76 g (57,4 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol, 5,60 g (27,4 mmól) N-benzil-oxi-karbonil- α -amino-vajsav és 7,00 g (26,1 mmól), a 2. példa b) lépése szerint kapott termék 130 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített, 0°C -os oldatához keverés közben, nitrogén atmoszférában 5,90 g (28,7 mmól) diciklohexil-karbodiimidet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át 0°C -on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszakán át keverjük. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:3 térfogatarányú etil-acetát: diklór-metán elegyet használunk. A kívánt terméket 95%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,29$ (szilikagél rétegen 3:7 térfogatarányú etil-acetát: diklór-metán eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-1- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



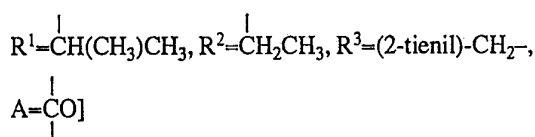
A 60. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A kapott vegyületet kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1,5:98,5 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 47%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 10,21$ és $14,54$ („A” oszlop, 65:35 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ képlet alapján:
számított: C: 53,21%, H: 7,14%, N: 9,31%;
talált: C: 53,65%, H: 7,21%, N: 9,51%.

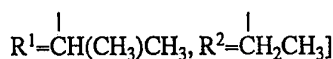
61. példa

3(RS)-[1-Oxo-2-(tienil)-etil]-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,

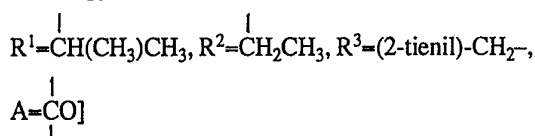


a) lépés: 2(RS),3(SR)-L- α -Amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid trifluor-ecetsavas sója [(IVb) általános képletű vegyület,



4,0 g (8,84 mmól) a 60. példa a) lépése szerint kapott termék és 32 ml (415 mmól) trifluor-ecetsav 32 ml diklór-metánnal készített oldatát 22 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószereket vákuumban lepároljuk. 5 g (közel 100%) színtelen, üvegszerű terméket kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

b) lépés: 2(RS),3(SR)-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



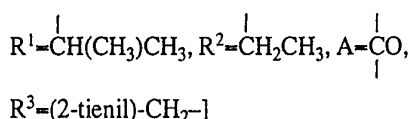
0,413 g 1-hidroxi-benzotriazol, 0,222 g (1,53 mmól) 2-tiofén-ecetsav, 0,154 g (1,53 mmól) N-metil-morfolin és 0,650 g (1,39 mmól), a 61. példa a) lépése szerint kapott termék 20 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített, 0 °C-os oldatához keverés közben, nitrogén atmoszférában 0,315 g (1,53 mmól) diciklohexil-karbo-diimidet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszakán át keverjük. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:1 térfogatarányú acetón:hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 33%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,40$ és 0,44 (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 52,82%, H: 6,33%, N: 8,80%;

talált: C: 52,43%, H: 6,53%, N: 8,08%.

c) lépés: 3(RS)-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



0,84 g (8,4 mmól) króm-trioxid 50 ml vízmentes diklór-metánnal készített szuszpenziójához 1,36 ml (17 mmól) vízmentes piridint adunk, és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. A kapott vöröses szuszpenzióhoz 1 g Celite szűrési segédanyagot, majd 0,20 g (0,42 mmól), a 61. példa b) lépése szerint ka-

pott termék és 5 ml diklór-metán elegyét adjuk. Az elegyet addig keverjük, amíg az elegyben lévő alkohol a vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok szerint el nem fog. Az elegyet szilikagél-rétegen keresztül szűrjük, 1:9 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel mossuk, majd az oldószereket vákuumban lepároljuk. A nyers terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 150 mg fehér, szilárd terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,18$ és 5,65 („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

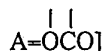
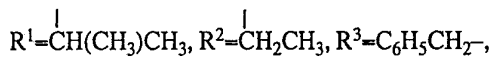
számított: C: 52,06%, H: 6,03%, N: 8,67%;

talált: C: 52,03%, H: 6,19%, N: 8,38%.

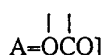
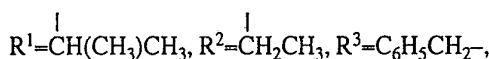
62. példa

3(RS)-(Fenil-metoxi-karbonil)-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,

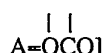
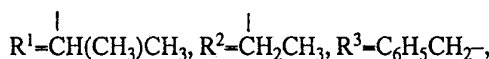


a) lépés: 2(RS),3(SR)-(Fenil-metoxi-karbonil)-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 61. példa a) lépés szerint kapott terméket a 20. példa a) lépésében leírt eljárással, azonban negyedannyi kloroform jelenlétében 1,5 mólekvalens klórhangyasav-benzil-észterrel reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:4 térfogatarányú acetón:hexán acetón:hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 51%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,38$ és 0,43 (szilikagél rétegen 40:60 térfogatarányú acetón:hexán eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-(Fenil-metoxi-karbonil)-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 62. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A kapott terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 30:70 térfogatarányú acetón:hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 64%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,69$ és 7,75 („A” oszlop, 55:45 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times 0,8 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

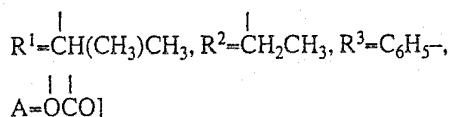
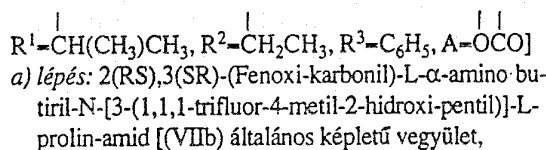
számított: C: 55,26%, H: 6,37%, N: 8,40%;

talált: C: 55,10%, H: 6,19%, N: 8,77%.

63. példa

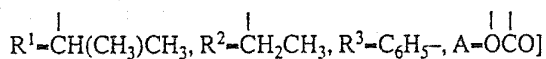
3(RS)-(Fenoxi-karbonil)-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,



A 61. példa a) lépése szerint kapott terméket a 20. példa a) lépésében leírt módon, trietil-amin helyett azonban N-metil-morfolint használva 1,5 mólekvivalens klórhangyasav-fenil-észterrel reagáltatjuk. A terméket preparatív vékonyréteggromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként 3 : 7 térfogatarányú aceton : hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 18%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,32$ és $0,37$ (szilikagél rétegen 3 : 7 térfogatarányú aceton : hexán eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-(Fenoxi-karbonil)-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



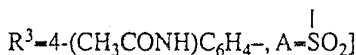
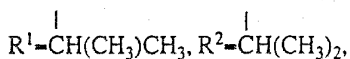
A 63. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A kapott vegyületet kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 1 : 9 térfogatarányú etil-acetát : hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 60%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,57$ és $6,51$ („A” oszlop, 55 : 45 térfogatarányú víz : acetonitril elegy).

Elemzés a $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ képlet alapján:
számított: C: 56,04%, H: 5,98%, N: 8,90%;
talált: C: 56,04%, H: 6,18%, N: 8,85%.

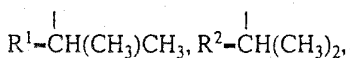
64. példa

3(RS)-[4-(1-Oxo-etil-amino)-fenil-szulfonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,



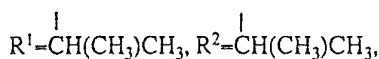
a) lépés: 2(RS),3(SR)-[4-(1-Oxo-etil-amino)-fenil-szulfonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



1,00 g (2,72 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék és 0,28 g (0,30 ml, 2,80 mmól) N-metil-morfolin 50 ml diklór-metánnal készített oldathoz nitrogén atmoszférában, keverés közben 0,64 g

(2,72 mmól) 4-acetamido-benzol-szulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 5 tömeg%-os vizes citromsav-oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A narancsvörös, szirupszerű maradékot 350 g szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 7 : 93 térfogatarányú metanol : kloroform elegyet használunk. 810 mg (52,60%) terméket kapunk. $R_f = 0,34$ és $0,45$ (szilikagél rétegen 7 : 93 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-[4-(1-Oxo-etil-amino)-fenil-szulfonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



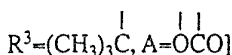
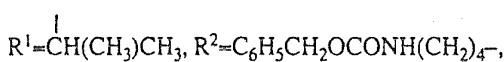
A 64. példa a) lépésében kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, és a kapott vegyületet kromatográfiával tisztítjuk. Eluálószerként 5 : 95 térfogatarányú metanol : kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 84%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,22$ és $4,58$ („A” oszlop, 40 : 60 térfogatarányú acetonitril : víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \times \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 49,65%, H: 6,08%, N: 9,65%;
talált: C: 49,73%, H: 5,86%, N: 9,53%.

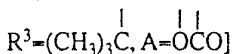
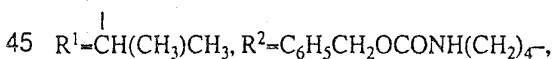
65. példa

3(RS)-N²-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-N⁶-(fenil-metoxi-karbonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,

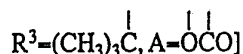
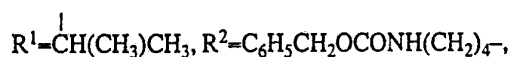


a) lépés: 2(RS),3(SR)-N²-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-N⁶-(fenil-metoxi-karbonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 2. példa b) lépése szerint kapott terméket a 84. példa b) lépésében leírt módon N²-(terc-butoxi-karbonil)-N⁶-(benzil-oxi-karbonil)-L-lizinnel reagáltatjuk. A terméket kromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként 2,5 : 97,5-től 5 : 95-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol : kloroform elegyeket használunk. A kívánt terméket 73%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,57$ (szilikagél rétegen 5 : 95 térfogatarányú metanol : kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-N²-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-N⁶-(fenil-metoxi-karbonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



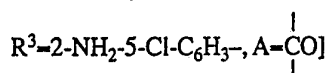
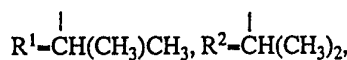
A 65. példa a) lépésében kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A kapott vegyületet kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2,5:97,5-től 5:95-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol: kloroform elegyeket használunk. A kívánt terméket 65%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,15$ és $5,14$ („A” oszlop, 45:55 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 56,51%, H: 6,95%, N: 8,79%;
talált: C: 56,45%, H: 6,58%, N: 8,42%.

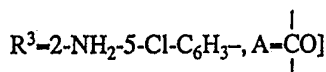
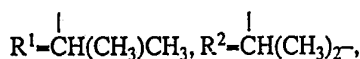
66. példa

3(RS)-[(2-Amino-5-klór-fenil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,

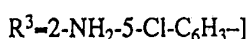
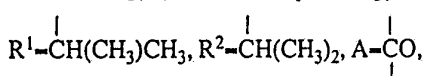


a) lépés: 2(RS),3(SR)-[(2-Amino-5-klór-fenil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



1 g (2,7 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék 50 ml diklór-metánnal készített oldatához szobahőmérsékleten 0,54 g (2,7 mmól) 2-amino-5-klór-benzoésav-anhidridet adunk. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, majd 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 3:97 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. 1,4 g (78%) fehér, habszerű terméket kapunk. $R_f = 0,30$ és $0,25$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-[(2-Amino-5-klór-fenil)-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



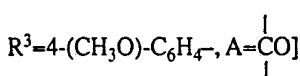
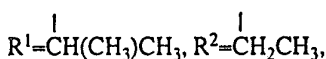
A 66. példa a) lépése szerint kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A kapott vegyületet kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 3:97 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet hasz-

nálunk. A kívánt terméket 76%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,41$ és $4,62$ („A” oszlop, 50:50 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

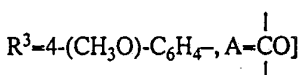
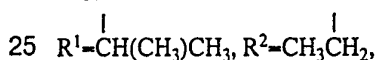
Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 51,45%, H: 6,01%, N: 10,43%;
talált: C: 51,65%, H: 5,74%, N: 9,68%.

67. példa

3(RS)-(4-Metoxi-fenil-karbonil)-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,



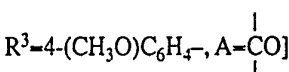
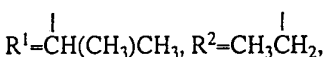
a) lépés: 2(RS),3(SR)-(4-Metoxi-fenil-karbonil)-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 61. példa a) lépése szerint kapott terméket a 20. példa a) lépésében leírt módon 4-metoxi-benzoil-kloriddal reagáltatjuk. A kapott terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 60:40 térfogatarányú etil-acetát: hexán elegyet használunk. A terméket 34%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,71$ és $0,73$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times 0,3 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 56,04%, H: 6,67%, N: 8,52%;
talált: C: 56,06%, H: 6,60%, N: 8,14%.

b) lépés: 3(RS)-(4-Metoxi-fenil-karbonil)-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,

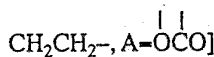
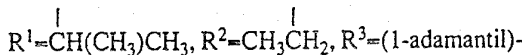


A 67. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt eljárással, azonban ötszörös mennyiségű oldószer felhasználásával oxidáljuk. A képződött vegyületet kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:9 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 40%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 8,89$ és $11,75$ („A” oszlop, 70:30 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

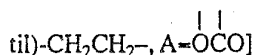
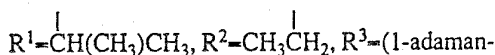
Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 54,86%, H: 6,41%, N: 8,35%;
talált: C: 54,89%, H: 6,38%, N: 7,48%.

68. példa

3(RS)-[2-(Triciklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-etoxi-karbonil]-L-α-amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása
[(Ib) általános képletű vegyület,

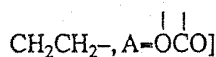
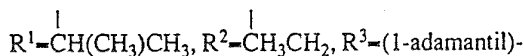


a) lépés: 2(RS),3(SR)-[2-(Triciklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-etoxi-karbonil]-L-α-amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VI-Ib) általános képletű vegyület,



A 61. példa a) lépése szerint kapott terméket a 34. példa b) lépésében leírt módon a 7. példa a) lépésében előállított vegyülettel reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 20:80, majd 50:50 térfogatarányú etil-acetát: hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 42%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,33$ és $0,44$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-[2-(Triciklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-etoxi-karbonil]-L-α-amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 68. példa a) lépésében kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt eljárással oxidáljuk. A kapott vegyületet kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 50:50, majd 90:10 térfogatarányú dietil-éter: hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 66%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,64$ és $5,63$ („A” oszlop, 25:75 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

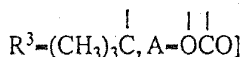
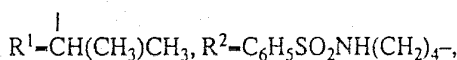
Elemzés a $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times 0,15 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 60,01%, H: 7,60%;

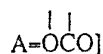
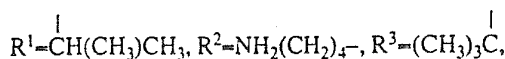
talált: C: 59,76%, H: 7,65%.

69. példa

3(RS)-N²-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-N⁶-(fenil-szulfonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása
[(Ib) általános képletű vegyület,

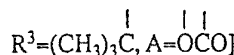
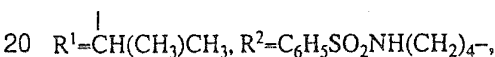


a) lépés: 2(RS),3(SR)-N²-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



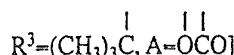
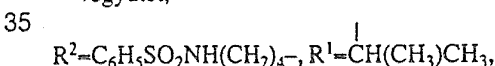
5 3,0 g (4,8 mmól), a 65. példa a) lépése szerint kapott termék 60 ml abszolút etanollal készített oldatához 0,6 g 10%-os palládium/csontszén katalizátort adunk, és a kapott szuszpenziót éjszakán át hidrogén atmoszférában keverjük. Az elegyhez további 0,3 g 10 meg%-os palládium/csontszén katalizátort adunk, és a keverést még néhány órán át folytatjuk. Az elegyet Celite szűrési segédanyagon keresztül szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott 2,48 g terméket közvetlenül felhasználjuk.

15 b) lépés: 2(RS),3(SR)-N²-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-N⁶-(fenil-szulfonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 69. példa a) lépése szerint kapott terméket a 72. példa b) lépésében leírt módon, azonban trietil-amin helyett N-metil-morfolint használva benzol-szulfonil-kloriddal reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 95:5 térfogatarányú kloroform: metanol elegyet használunk. A kívánt terméket 69%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,29$ (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

30 c) lépés: 3(RS)-N²-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-N⁶-(fenil-szulfonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 69. példa b) lépésében kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírtak szerint oxidáljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 0:100-tól 2,5:97,5-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol: kloroform elegyeket használunk. A kívánt terméket 57%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 7,48$ és $9,11$ („A” oszlop, 1:1 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 1,0 ml/perc).

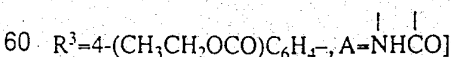
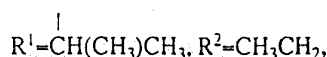
Elemzés a $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \times \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 51,52%, H: 6,64%, N: 8,58%;

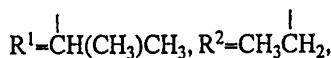
50 talált: C: 51,47%, H: 6,46%, N: 7,80%.

70. példa

3(RS)-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L-α-amino-butanol-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása
[(Ib) általános képletű vegyület,

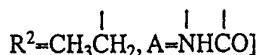
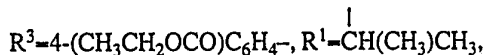


a) lépés: 2(RS),3(SR)-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L- α -amino-butirol-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 61. példa a) lépése szerint kapott terméket a 15. példa a) lépésében leírt módon 4-izocianáto-benzoé-sav-etil-észterrel reagáltatjuk. A kívánt terméket 46%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,53$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L- α -amino-butil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,

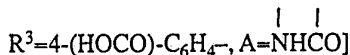
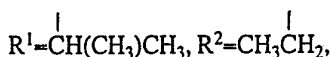


A 70. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, és a kapott vegyületet kromatografálással tisztítjuk. Eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. A kívánt terméket 68%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,35$ és $8,70$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 54,44%, H: 6,21%, N: 10,15%;
talált: C: 54,76%, H: 6,13%, N: 10,27%.

71. példa

3(RS)-(4-Karboxi-fenil)-amino-karbonil-L- α -amino-butil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás
[(Ib) általános képletű vegyület,



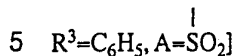
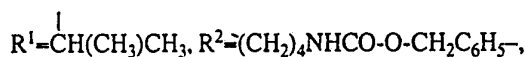
A 70. példa b) lépése szerint kapott terméket a 14. példában leírt módon alakítjuk át a cím szerinti vegyületté. A terméket szilikagélén (Baker, pH = 5,0) kromatografáljuk, eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. A kívánt terméket 61%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,68$ és $4,69$ („A” oszlop, 1:1 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \times \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 51,88%, H: 5,86%, N: 10,52%;
talált: C: 51,98%, H: 5,69%, N: 10,19%.

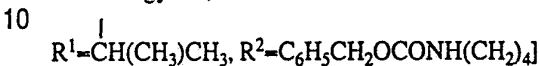
72. példa

3(RS)-N⁶-(Fenil-metoxi-karbonil)-N²-(fenil-szulfonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,

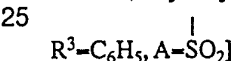
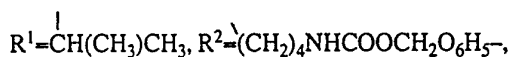


a) lépés: 2(RS),3(SR)-N⁶-(Fenil-metoxi-karbonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid trifluoracetát-só [(IVb) általános képletű vegyület,



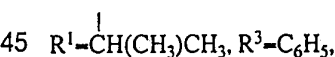
2,75 g (4,4 mmól), a 65. példa a) lépése szerint kapott termék 7 ml diklór-metánnal készített oldatához 10,4 g (90 mmól) trietil-amint adunk, és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 10 ml toluolt adunk, majd vákuumban bepároljuk. 3,4 g terméket kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

b) lépés: 2(RS),3(SR)-N⁶-(Fenil-metoxi-karbonil)-N²-(fenil-szulfonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



0,83 g (1,3 mmól), a 72. példa a) lépése szerint kapott termék 6,5 ml diklór-metánnal készített oldatához 0,39 g (3,9 mmól) trietil-amint és 0,24 g (1,4 mmól) benzol-szulfonil-kloridot adunk, és a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2,5:97,5-től 5:95-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol:kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 81%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,52$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: 3(RS)-N⁶-(Fenil-metoxi-karbonil)-N²-(fenil-szulfonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



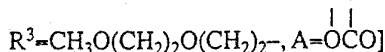
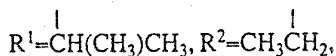
A 72. példa b) lépése szerint kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A kapott vegyületet kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként kloroformot, majd 2,5:97,5-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol:kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 63%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,0$ és $6,3$ („A” oszlop, 3:2 térfogatarányú acetonitril:víz elegy, átfolyási sebesség: 1,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7 \times \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 54,22%, H: 6,02%, N: 8,16%;
talált: C: 54,17%, H: 5,80%, N: 7,86%.

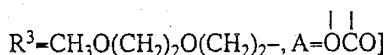
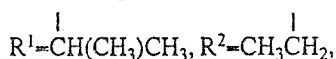
73. példa

3(RS)-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxi-karbonil]-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: 2(RS),3(SR)-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxi-karbonil]-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



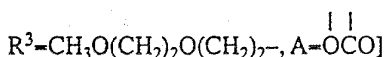
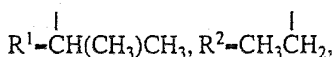
A 61. példa a) lépése szerint kapott terméket a 34. példa b) lépésében leírt módon a 19. példa a) lépése szerint előállított vegyülettel reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:9-től 7:3-ig növekvő mennyiségű acetont tartalmazó aceton:hexán elegyeket használunk. A kívánt terméket 75%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,30$ és $0,35$ (szilikagél rétegen 40:60 térfogatarányú aceton:hexán eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 48,22%, H: 7,14%, N: 6,61%;

talált: C: 48,13%, H: 6,90%, N: 6,07%.

b) lépés: 3(RS)-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxi-karbonil]-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 73. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A kapott terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:1-től 1:9-ig növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó aceton:etil-acetát elegyeket használunk. A kívánt terméket 40%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,70$ és $8,95$ („A” oszlop, 75:25 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7$ képlet alapján:

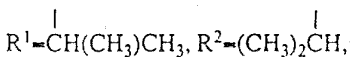
számított: C: 48,77%, H: 7,14%, N: 6,61%;

talált: C: 48,13%, H: 6,90%, N: 6,09%.

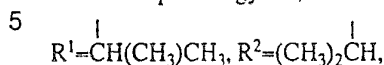
74. példa

3(RS)-[Z-(4-Amino-karbonil-amino-1,4-dioxo-2-butenil)]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,

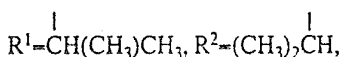


a) lépés: 2(RS),3(SR)-[Z-(4-Amino-karbonil-amino-1,4-dioxo-2-butenil)]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 3. példa d) lépése szerint kapott terméket a 21. példa b) lépésében leírt módon 2-4-(amino-karbonil-amino)-4-oxo-2-butenkarbonsavval reagáltatjuk. A kapott terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 26%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,17$ és $0,25$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-[Z-(4-Amino-karbonil-amino-1,4-dioxo-2-butenil)]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 74. példa a) lépése szerint kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, és a terméket kromatografálással tisztítjuk. Eluálószerként 4:96 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 29%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 1,78$ és $2,45$ („A” oszlop, 65:35 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6 \times 1,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

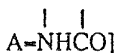
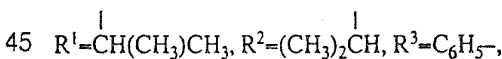
számított: C: 47,37%, H: 6,25%, N: 13,15%;

talált: C: 47,29%, H: 5,77%, N: 13,02%.

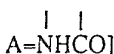
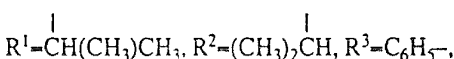
75. példa

3(RS)-Fenil-amino-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



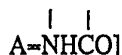
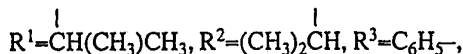
a) lépés: 2(RS),3(SR)-Fenil-amino-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-hidroxi-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 3. példa d) lépése szerint kapott terméket a 15. példa a) lépésében leírt módon fenil-izocianáttal reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 62%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,24$ és $0,32$ (szilikagél réte-

gen 2:98 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-Fenil-amino-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



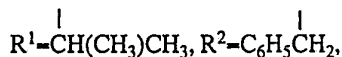
A 75. példa a) lépése szerint kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 75%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfias elemzés: $t_R = 5,70$ és $8,77$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz:acetonnitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 \times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 55,47%, H: 6,58%, N: 11,25%; talált: C: 55,46%, H: 6,50%, N: 10,72%.

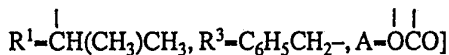
76. példa

3(RS)-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L-fenil-alanil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,

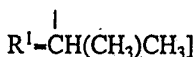


a) lépés: 2(RS),3(SR)-1-Fenil-metoxi-karbonil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIa) általános képletű vegyület,



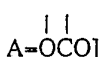
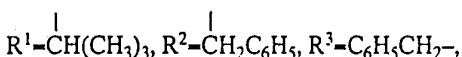
A 4. példa szerint kapott terméket a 2. példa a) lépésében leírt módon benzil-oxi-karbonil-L-prolinnal reagáltatjuk. A kívánt terméket 100%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,37$ és $0,45$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

b) lépés: 2(RS),3(SR)-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(IVa) általános képletű vegyület,



Ezt a vegyületet a 2. példa b) lépésében leírt módon állítjuk elő a 76. példa a) lépése szerint kapott termékből. A terméket 100%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,73$ és $0,81$ (szilikagél rétegen 15:85 térfogatarányú, ammóniával telített metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

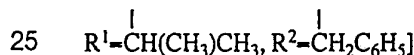
c) lépés: 2(RS),3(SR)-Fenil-metoxi-karbonil-L-fenil-alanil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



2,29 g (10,0 mmól) benzil-oxi-karbonil-L-fenilalanin, 2,70 g 1-hidroxi-benzotriazol (17,6 mmól) és 2,68 g (10,0 mmól), a 76. példa b) lépése szerint kapott termék 45 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített,

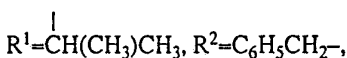
5 -17°C -os oldatához 2,27 g (11,0 mmól) diciklohexil-karbodiimidet adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd szűrjük, és a szűrletből lepároljuk a tetrahidrofuránt. A maradékot dietil-éter és etil-acetát eleggyében felvesszük. Az oldatot telített vízes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kétszer, 1 n vízes sósavoldattal, végül telített vízes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot minimális mennyiségű diklór-metánban felvesszük, és az N,N'-diciklohexil-karbamidot kiszűrjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot vákuumban szárítjuk. A fehér, habszerű terméket kvantitatív hozammal kapjuk. $R_f = 0,37$ és $0,45$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

d) lépés: 2(RS),3(SR)-L-fenilalanil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(IVb) általános képletű vegyület,



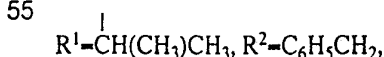
501,3 mg (0,898 mmól), a 76. példa c) lépése szerint kapott termék, 17 ml abszolút etanol és 50 mg 50% nedvességtartalmú 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor elegyét éjszakán át 1 atmoszféra hidrogénnyomáson keverjük. Az elegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot vákuumban szárítjuk. A kívánt terméket kvantitatív hozammal kapjuk. $R_f = 0,14$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva); $0,43$ és $0,48$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú, ammóniával telített metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

e) lépés: 2(RS),3(SR)-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L-fenilalanil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



45 A 76. példa d) lépésében kapott terméket a 15. példa a) lépésében leírt módon 4-izocianáto-benzoészav-etil-észterrel reagáltatjuk. A kívánt terméket 95%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,21$ és $0,26$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

50 f) lépés: 3(RS)-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L-fenilalanil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



60 A 76. példa e) lépésében kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kroma-

tografálással tisztítjuk, eluálószerként 11:1-től 100%-ig növekvő mennyiségű dietil-étert tartalmazó dietil-éter: pentán elegyeket használunk. A kívánt terméket 94%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 10,26$ és $13,52$ („A” oszlop, 45:55 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: $2,0$ ml/perc).

Elemzés a $C_{30}H_{35}F_3N_4O_6 \times 1,24 H_2O$ képlet alapján:

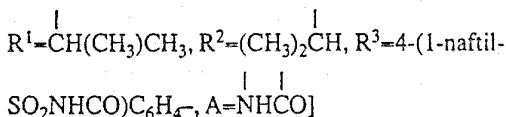
számított: C: 57,47%, H: 6,03%, N: 8,94%;

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

77. példa

3(RS)-[(4-(1-Naftil-szulfonil)-amino-karbonil)-fenil]-amino-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)-L-prolin-amid előállítás

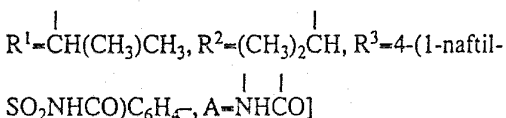
[(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: 1-Naftalin-szulfonamid

5,0 g (22 mmól) 1-naftalin-szulfonil-klorid 400 ml vízmentes dietil-éterrel készített, -78°C -os oldatába keverés közben 5 percig ammóniagázt vezetünk. A kapott elegyet 1 órán át -78°C -on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszakán át keverjük. A dietil-étert vákuumban lepároljuk, a kapott fehér, porszerű anyagot vízzel mossuk, végül vákuumban szárítjuk. 3,2 g (70%) fehér, porszerű terméket kapunk; op.: $152-153^\circ\text{C}$.

b) lépés: 3(RS)-[(4-(1-Naftil-szulfonil)-amino-karbonil)-fenil]-amino-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



1,5 g (3,08 mmól), a 16. példa szerint kapott termék, 0,38 g (3,1 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridin, 0,59 g (3,08 mmól) WSCDI és 40 ml vízmentes diklór-metán oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában 0,64 g (3,09 mmól), a 77. példa a) lépése szerint előállított 1-naftalin-szulfonamidot adunk. A kapott elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 n vizes sósavoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a gumiszerű maradékot kromatografálással tisztítjuk. Eluálószerként kezdetben diklór-metánt, majd 98:1:9:0,1 térfogatarányú diklór-metán: metanol: ecetsav elegyet használunk. 0,76 g (36%) fehér, porszerű terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 10,08$ és $16,38$ („A” oszlop, 30:70 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: $2,5$ ml/perc).

Elemzés a $C_{34}H_{38}F_3N_5O_7 \times H_2O$ képlet alapján:

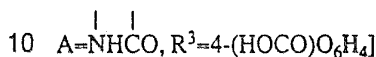
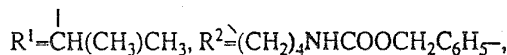
számított: C: 54,25%, H: 5,49%, N: 9,30%;

talált: C: 54,56%, H: 5,68%, N: 8,85%.

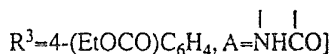
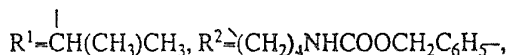
78. példa

3(RS)-N²-(4-Karboxi-fenil)-amino-karbonil-N⁶-(fenil-metoxi-karbonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,

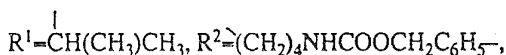


a) lépés: 2(RS),3(SR)-N²-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-N⁶-(fenil-metoxi-karbonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



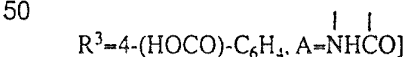
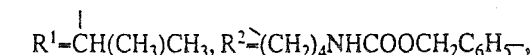
A 72. példa a) lépése szerint kapott terméket a 15. példa a) lépésében leírt módon 4-izocianáto-benzoé-sav-etil-észterrel reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2:98, majd 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 95%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,41$ (szilikagél rétegen 2,5:97,5 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-N²-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-N⁶-(fenil-metoxi-karbonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 78. példa a) lépése szerint kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2,5:97,5-től 5:95-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol: kloroform elegyeket használunk. A kívánt terméket 77%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,48$ (szilikagél rétegen 2,5:97,5 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

c) lépés: 3(RS)-N²-(4-Karboxi-fenil)-amino-karbonil-N⁶-(fenil-metoxi-karbonil)-L-lizil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 78. példa b) lépésében kapott terméket a 14. példában leírt módon alakítjuk át a fenti vegyületté. A terméket 85%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,71$ és $6,76$ („A” oszlop, 40:60 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: $2,5$ ml/perc).

Elemzés a $C_{33}H_{40}F_3N_5O_8 \cdot 1,5 H_2O$ képlet alapján:

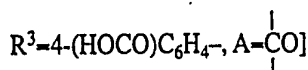
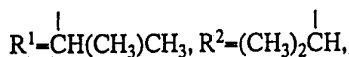
számított: C: 55,15%, H: 6,03%, N: 9,74%;

talált: C: 54,90%, H: 5,92%, N: 9,29%.

79. példa

3(RS)-(4-Karboxi-fenil)-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,



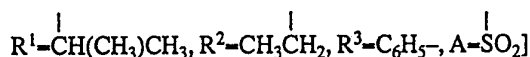
A 84. példa c) lépése szerint kapott terméket a 14. példában leírt eljárással alakítjuk át a cím szerint vegyületté. A kívánt terméket 72%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,48$ és $5,31$ („A” oszlop; 3:1 térfogatarányú víz: acetónitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \times 1,0 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 54,23%, H: 6,07%, N: 7,91%;
talált: C: 54,46%, H: 6,05%, N: 7,69%.

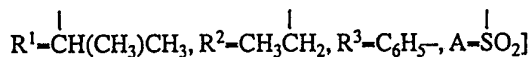
80. példa

3(RS)-Fenil-szulfonil-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,

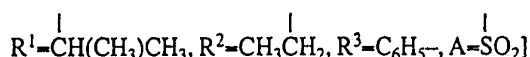


a) lépés: 2(RS),3(SR)-Fenil-szulfonil-1- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIb) általános képletű vegyület,



0,5 g (1,1 mmól), a 61. példa a) lépése szerint kapott termék 5 ml diklór-metánnal készített oldatához 0,24 g (2,4 mmól) N-metil-morfolint és 0,21 g (1,2 mmól) benzol-szulfonil-kloridot adunk, és az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetátban felvesszük, az oldatot szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket kromatografáljuk, eluálószerként 2,5:97,5-től 5:95-ig növekvő mennyiségű metanol tartalmazó metanol: kloroform elegyet használunk. Az így kapott, részlegesen tisztított terméket kromatográfiás úton tovább tisztítjuk. Gradiens-elúciót végzünk 80:20-90:10 térfogatarányú dietil-éter: hexán elegyekkel, majd az eluálást dietil-éterrel fejezzük be. 0,118 g terméket kapunk, $R_f = 0,33$ (szilikagél rétegen dietil-éterrel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-Fenil-szulfonil-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 80. példa a) lépése szerint kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 0:100, 2:98, majd 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 42%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,97$ és $6,17$ („A” oszlop, 1:1 térfogatarányú víz: acetónitril elegy, átfolyási sebesség: 1,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \times \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 49,50%, H: 5,91%, N: 8,25%;
talált: C: 49,70%, H: 6,24%, N: 7,67%.

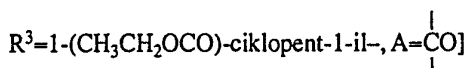
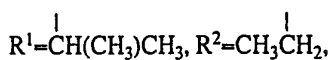
5

81. példa

3(RS)-[1-(Etoxi-karbonil)-ciklopent-1-il]-karbonil-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,

10



15

a) lépés: 1-(Etoxi-karbonil)-ciklopentán-karbonsav
2,5 g (11,68 mmól) 1,1-ciklopentán-dikarbonsav-di-
etil-észter 10 ml etanollal készített oldatába fél óra
alatt 654 mg (11,68 mmól) kálium-hidroxid 10 ml eta-
nollal készített oldatát csepegtetjük. A kapott elegyet

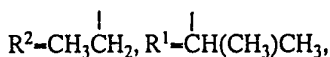
20

96 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vá-
kuumban bepároljuk, és a maradékot víz és etil-acetát
között megoszlatjuk. A vizes fázist tömény vizes
sósavoldattal megsavanyítjuk, és etil-acetáttal extra-
háljuk. Az extraktumokat egyesítjük, telített vizes ná-
trium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát
fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk.
1,73 g átlátszó, olajos terméket kapunk.

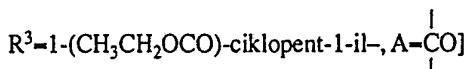
25

b) lépés: 2(RS),3(SR)-[1-(Etoxi-karbonil)-ciklopent-1-
il]-karbonil-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-tri-
fluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VI-
Ib) általános képletű vegyület,

30



35



Az 50. példa a) lépésében leírt módon járunk el,
azonban 1 ekvivalens, a 81. példa a) lépésében kapott
termékre vonatkoztatva 3,3 ekvivalens 1-hidroxi-ben-
zotriazol, 1,65 ekvivalens diciklohexil-karbodiimidet,
1,5 ekvivalens trietil-amint és 1,0 ekvivalens, a 61. pél-
da a) lépése szerint kapott terméket használunk fel, és a
citromsavas mosást elhagyjuk. A terméket kromato-
grafálással különítjük el, 1:1 térfogatarányú dietil-
éter: hexán elegytől tiszta hexánig gradiens-elúciót
végzünk. A kívánt terméket 46%-os hozammal kapjuk.
 $R_f = 0,47$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú me-
tanol: kloroform eleggyel futtatva).

40

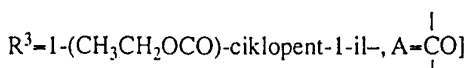
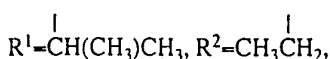
Elemzés a $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ képlet alapján:

50

számított: C: 55,27%, H: 7,34%, N: 8,06%;
talált: C: 54,74%, H: 5,93%, N: 7,88%.

c) lépés: 3(RS)-1-[(Etoxi-karbonil)-ciklopent-1-il]-
karbonil-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-
metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános
képletű vegyület,

55



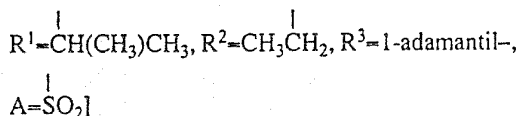
60

A 81. példa b) lépése szerint kapott terméket a 33. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:4 térfogatarányú aceton:hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 37%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,68$ és $8,31$ („A” oszlop, 70:30 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{24}H_{36}F_3N_3O_6 \times 1,1 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 53,44%, H: 7,13%, N: 7,80%;
talált: C: 53,48%, H: 6,97%, N: 7,60%.

82. példa

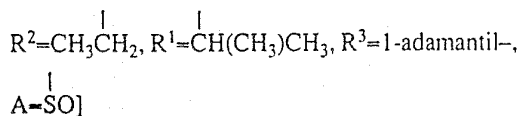
3(RS)-(Triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-szulfonil-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás
[(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: 1-Adamantan-szulfonil-klorid

200 ml (2,7 mól) tionil-kloridhoz lassú ütemben 40 g (3 mól) alumínium-trikloridot adunk, és az elegyet -20°C -ra hűtjük. Az elegyhez 2,5 óra alatt, részletekben adamantánt adunk, a kapott elegyet 1 órán át keverjük, és a szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A tionil-kloridot vákuumban lepároljuk, a maradékot szén-tetrakloriddal hígítjuk, és az alumínium-trikloridot jeges vízzel elbontjuk. A fázisokat elválasztjuk egymástól. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot Vigreux kolonnán keresztül 133,3 Pa nyomáson desztilláljuk. 28,8 g viaszos, szilárd anyagot kapunk; fp.: $118-128^\circ\text{C}$. $R_f = 0,6-0,4$ (szilikagél rétegen 15:85 térfogatarányú etil-acetát: hexán eleggyel futtatva).

b) lépés: 2(RS),3(SR)-(Triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-szulfonil-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



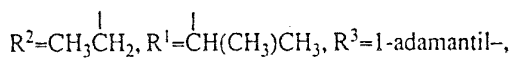
A 82. példa a) lépésében kapott terméket a 20. példa a) lépésében leírt eljárással a 61. példa a) lépése szerint kapott vegyülettel reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:1-től 0:100-ig növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó dietil-éter:etil-acetát elegyeket használunk. A kívánt terméket 61%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,53$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a $C_{25}H_{40}F_3N_3O_5 \times 0,45 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 55,22%, H: 7,58%;
talált: C: 55,05%, H: 7,57%.

c) lépés: 2(RS),3(SR)-(Triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-szulfonil-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-

hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,

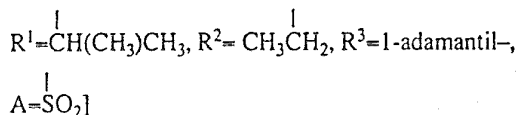


277 mg (0,515 mmól), a 82. példa b) lépése szerint kapott termék 25 ml acetonnal készített oldatába forralás közben, 1 óra alatt 60 ml, kálium-permanganáttal telített acetonos oldatot csepegtetünk. Az elegyet 15 percig forralás közben keverjük, majd lehűtjük, Celite szűrési segédanyagon keresztül szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 4:6 térfogatarányú etil-acetát:dietil-éter elegyet használunk. 180 mg szilárd terméket kapunk. $R_f = 0,67$ és $0,70$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a $C_{25}H_{40}F_3N_3O_5S$ képlet alapján:

számított: C: 54,43%, H: 7,31%, N: 7,62%;
talált: C: 54,49%, H: 7,33%, N: 7,39%.

d) lépés: 3(RS)-(Triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-szulfonil-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



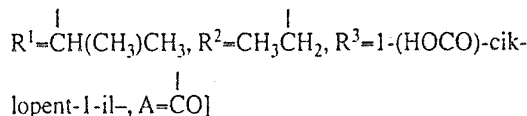
A 82. példa c) lépésében kapott terméket a 33. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A kapott terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 15:85 térfogatarányú aceton:hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 40%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,27$ és $8,29$ („A” oszlop, 1:1 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{25}H_{38}F_3N_3O_5 \times 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 53,75%, H: 7,04%, N: 7,32%;
talált: C: 53,91%, H: 7,11%, N: 6,97%.

83. példa

3(RS)-[1-(Karboxi)-ciklopent-1-il]-karbonil-L- α -amino-butiril-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás
[(Ib) általános képletű vegyület,



A 81. példa c) lépése szerint kapott termékéből a 14. példában leírt módon állítjuk elő a fenti vegyületet. A kívánt terméket 79%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,74$ és $4,92$ („A” oszlop, 3:1 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

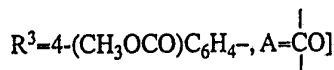
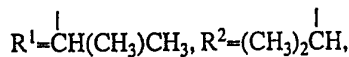
Elemzés a $C_{22}H_{32}F_3N_3O_6 \times 0,35 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 53,08%, H: 6,62%, N: 8,44%;
talált: C: 53,04%, H: 6,58%, N: 8,16%.

84. példa

3(RS)-(4-Metoxi-karbonil-fenil)-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil)-2-oxo-pentil]]-L-prolinamid előállítás

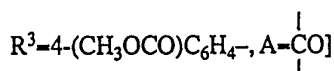
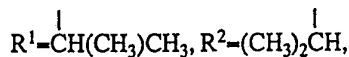
[(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: 4-Metoxi-karbonil-benzol-karbonsav

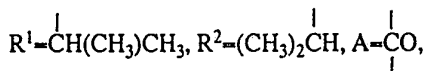
299,25 g (2,99 mól) króm(VI)-oxid 925 ml vízzel készített 0 °C-os oldatába keverés közben, fél óra alatt 277,5 ml (5,2 mól) tömény kénsavat csepegtetünk. A kapott oldatot 1 óra alatt 92,5 g (0,564 mól) 4-(hidroximetil)-benzoészav-metil-észter 4,6 liter acetonnal készített, 0 °C-os, kevert oldatába csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszakán át keverjük. A felső folyadékfázist dekantáljuk, és a fekete, kátrányszerű maradékot acetonnal extraháljuk. A felülülőzt és az extraktumokat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott sötétbarna maradékot 4 liter hideg vízzel eldörzsöljük. A kivált csapadékot leszűrjük, háromszor 1 liter vízzel mossuk, majd szárítjuk. 94,6 g (94%) fehér, kristályos terméket kapunk; op.: 218–221 °C.

b) lépés: 2(RS),3(SR)-(4-Metoxi-karbonil-fenil)-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolinamid [(VIIb) általános képletű vegyület,



17,54 g (47,8 mmól), a 3. példa d) lépése szerint kapott termék, 8,6 g (47,8 mmól), a 84. példa a) lépése szerint kapott termék, 12,86 g (95,3 mmól) 1-hidroxibenzotriazol és 400 ml vízmentes tetrahidrofuran elegyhez keverés közben, 0 °C-on, nitrogén atmoszférában 10,27 g (53,6 mmól) WSCDI-t adunk. A kapott elegyet 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és éjszakán át keverjük. A tetrahidrofuran vákuumban lepároljuk, és az olajos maradékot etil-acetátban oldjuk. Az etil-acetátos oldatot 1 n vizes sósavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 24,45 g száraz, fehér, habszerű nyers terméket kapunk, amit kromatográfálással tisztítunk. Eluálószerként 97:3 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. A kívánt terméket 79%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfias elemzés: $t_R = 4,62$ és $5,80$ („A” oszlop, 55:45 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 3,0 ml/perc).

c) lépés: 3(RS)-(4-Metoxi-karbonil-fenil)-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolinamid [(Ib) általános képletű vegyület,

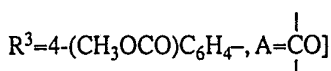
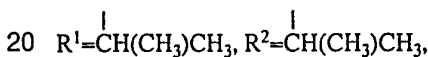


5 A 84. példa b) lépése szerint kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatográfálással tisztítjuk, eluálószerként 98:2 térfogatarányú kloroform:metanol elegyet használunk. A kívánt terméket 69%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfias elemzés: $t_R = 4,51$ és $6,82$ („A” oszlop, 55:45 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 55,96%, H: 6,19%, N: 7,83%;

15 talált: C: 55,90%, H: 6,30%, N: 7,93%.

d) lépés: 3(RS)-(4-Metoxi-karbonil-fenil)-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolinamid [(Ib) általános képletű vegyület,

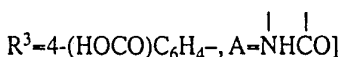
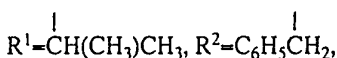


Ezt a vegyületet előnyösen D. B. Dess és J. C. Martin oxidációs módszerével [J. Org. Chem. 48, 4155–4156 (1983)] állítjuk elő. A következőképpen járunk el: 6,76 g (15,96 mmól) Dess–Martin perjodinán és 6,49 g (12,25 mmól), a 84. példa b) lépése szerint kapott termék 80 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához nitrogén atmoszférában, keverés közben 1,82 g (1,23 ml, 15,96 mmól) trietil-amint adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 30 ml dietil-étert adunk hozzá, és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat és 17,63 g (111,51 mmól) nátrium-tioszulfát elegybe öntjük. 15 perces keverés után a szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. 6,42 g (99,4%) fehér, habszerű terméket kapunk. $R_f = 0,67$ és $0,76$ (szilikagél rétegen 3:97 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfias elemzés: $t_R = 4,64$ és $6,84$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

85. példa

3(RS)-(4-Karboxi-fenil)-amino-karbonil-L-fenil-alanin-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolinamid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



55 A 76. példa f) lépése szerint kapott terméket a 14. példában leírt eljárással alakítjuk át a fenti vegyületté. A terméket kromatográfálással tisztítjuk, eluálószerként 4:96-tól 10:90-ig növekvő mennyiségű metanolt

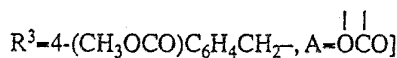
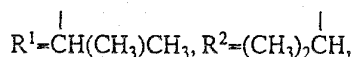
tartalmazó metanol:diklór-metán elegyeket használunk. A kívánt terméket 48%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,52$ és $8,12$ („A” oszlop, 35:65 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{28}H_{31}F_3N_3O_6 \cdot H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 56,56%, H: 5,59%, N: 9,42%;
talált: C: 56,58%, H: 5,59%, N: 9,22%.

86. példa

3(RS)-(4-Metoxi-karbonil-fenil)-metoxi-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

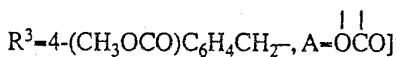
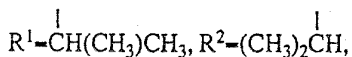
[(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: (4-Metoxi-karbonil-fenil)-metil-(4-nitro-fenil)-karbonát

4-Hidroxi-metil-benzoészav-metil-észtert a 7. példa a) lépésében leírt eljárással, azonban a pH=7,0 értékű pufferoldatos mosás elhagyásával alakítunk át a cím szerinti vegyületté. A terméket hexánnal eldörzsöljük, 1:1 térfogatarányú hexán: etil-acetát eleggyel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A kívánt terméket 50%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,75$ (szilikagél rétegen 1:1 térfogatarányú etil-acetát: hexán eleggyel futtatva).

b) lépés: 2(RS),3(SR)-(4-Metoxi-karbonil-fenil)-metoxi-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



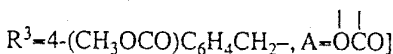
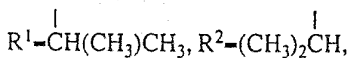
A 3. példa d) lépése szerint kapott terméket a 7. példa b) lépésében leírt módon a 86. példa a) lépésében kapott vegyülettel reagáltatjuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 2:3 térfogatarányú aceton:hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 48%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,63$ és $0,68$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a $C_{26}H_{34}F_3N_3O_7$ képlet alapján:

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

talált: C: 55,54%, H: 6,39%, N: 7,29%.

c) lépés: 3(RS)-(4-Metoxi-karbonil-fenil)-metoxi-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 86. példa b) lépésében kapott terméket a 33. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket preparatív réteggromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként 3:2 térfogatarányú etil-acetát: dietil-éter elegyet használunk. A kívánt terméket 10%-os hozammal kap-

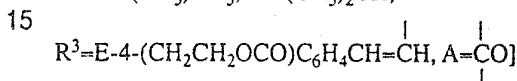
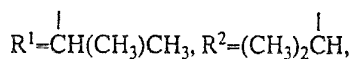
juk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,32$ és $6,44$ (1:1 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{26}H_{34}F_3N_3O_7 \cdot 0,65 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 54,86%, H: 6,25%, N: 7,38%;
talált: C: 54,87%, H: 6,25%, N: 7,05%.

87. példa

3(RS)-[E-3-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-1-oxo-prop-2-enil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



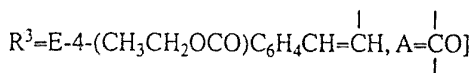
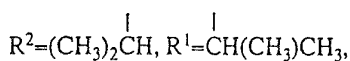
a) lépés: 4-Formil-benzoészav-etil-észter

25 g 4-formil-benzoészav, 2 ml tömény kénsav, 19,5 ml etanol és 100 ml 1,2-diklór-etán elegyét 5 napig enyhe visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékhoz dietil-étert adunk. Az éteres oldatot telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot desztilláljuk. 20,1 g (68%) átlátszó, folyékony terméket kapunk; fp.: 145–150 °C/2900 Pa.

b) lépés: E-(4-Etoxi-karbonil)-benzol-propénkarbonsav

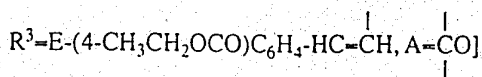
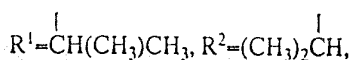
8,9 g, a 87. példa a) lépése szerint kapott termék, 10,4 g malonsav, 1 ml piperidin és 25 ml pridin elegyét 3 órán át forrásban lévő vízfürdőn tartjuk. Az oldószert lepároljuk, a maradékot 200 ml vízben szuszpendáljuk, és az elegyet ecetsavval pH=6 értékre savanyítjuk. A csapadékot elkülönítjük, levegőn szárítjuk, majd etanolból kristályosítjuk. 10,1 g (92%) fénylő, fehér, kristályos terméket kapunk; op.: 220,5–221 °C.

c) lépés: 2(RS),3(SR)-[E-3-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-1-oxo-prop-2-enil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



Az 5. példa d) lépése szerint kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt módon a 87. példa b) lépésében kapott vegyülettel reagáltatjuk. A kívánt terméket 88%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,14$ és $0,18$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

d) lépés: 3(RS)-[E-3-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-1-oxo-prop-2-enil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,

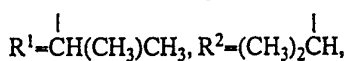


A 87. példa c) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol: kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 65%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,23$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

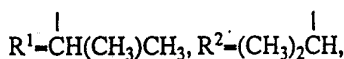
Elemzés a $C_{28}H_{36}F_3N_3O_6$ képlet alapján:
számított: C: 59,25%, H: 6,39%, N: 7,40%;
talált: C: 59,14%, H: 6,75%, N: 7,21%.

88. példa

3(RS)-(2-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás
[(Ib) általános képletű vegyület,

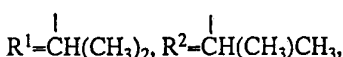


a) lépés: 2(RS),3(SR)-(2-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 3. példa d) lépése szerint kapott terméket a 15. példa a) lépésében leírt módon 2-izocianáto-benzoészav-etil-észterrel reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 60:40 térfogatarányú etil-acetát: hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 66%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,48$ és 0,57 (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-(2-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,

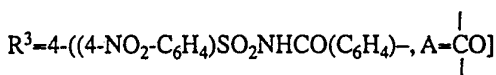
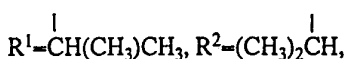


Az 54. példa b) lépésében leírtak szerint járunk el, de 1 ekvivalens, a 88. példa a) lépése szerint kapott terméket, 2 mólekvalens oxalil-kloridot és 4 mól ekvivalens dimetil-szulfoxidot használunk fel. A reakcióelegyet a reagensek beadagolása során -45°C -on tartjuk, majd -20°C -on melegítjük, és di-izopropil-etilamin helyett trietil-amint adunk hozzá. Az elegy feldolgozása során az oldatot 1 n vizes sósavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 10 tömeg%-os vizes nátrium-hipoklorit-oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A terméket kromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként 4:1 térfogatarányú dietil-éter: hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 74%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,95$ és 10,46 („A” oszlop, 35:65 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2.0 ml/perc).

Elemzés a $C_{26}H_{35}F_3N_4O_6 \times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 54,78%, H: 6,45%, N: 9,83%;
talált: C: 54,73%, H: 6,34%, N: 9,51%.

89. példa

3(RS)-4-[(4-Nitro-fenil)-szulfonyl-amino-karbonil]-fenil-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid
[(Ib) általános képletű vegyület,



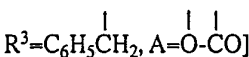
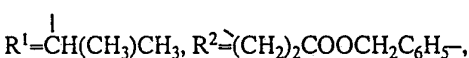
15 0,5 g (0,97 mmól), a 79. példa szerint kapott termék, 0,12 g (0,97 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridin és 0,22 g (0,97 mmól) diciklohexil-karbodiimid 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához keverés közben, nitrogén atmoszférában, szobahőmérsékleten 0,196 g (0,97 mmól) 4-nitro-benzol-szulfonamidot adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük. A szűrletet 1 n vizes sósavoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A sárga maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 90:9,8:0,2 térfogatarányú kloroform: metanol: ecetsav elegyet használunk. 0,29 g (43%) fehér, porszerű terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,26$ és 8,42 („A” oszlop, 4:1 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{30}H_{34}F_3N_5O_9 \times \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 50,34%, H: 5,06%, N: 9,78%;
talált: C: 50,03%, H: 4,92%, N: 9,43%.

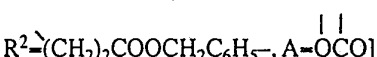
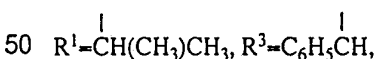
90. példa

3(RS)-Fenil-metoxi-karbonil-L-glutamil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid-
fenil-metil-észter előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,

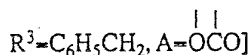
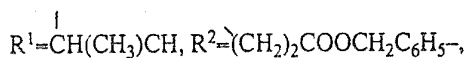


45 a) lépés: 2(RS),3(SR)-Fenil-metoxi-karbonil-L-glutamil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



50 Benzil-oxi-karbonil-glutaminsav- γ -benzil-észtert a 2. példa b) lépésében leírt módon előállított vegyülettel reagáltatunk. A reakciót a 84. példa b) lépése szerint végezzük. A terméket kromatografálással tisztítjuk, gradienselúciót végzünk 1:3 térfogatarányú hexán: dietil-éter elegytől dietil-éterig haladva. A terméket 64%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,61$ (szilikagél rétegen dietil-éterrel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-Fenil-metoxi-karbonil-L-glutamil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid-fenil-metil-észter [(Ib) általános képletű vegyület,

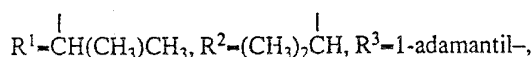


A 90. példa a) lépése szerint kapott terméket az 54. példa b) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 2:8-tól 1:9-ig növekvő mennyiségű dietil-étert tartalmazó hexán: dietil-éter elegyet használunk. A kívánt terméket 30%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,12$ és $8,48$ („A” oszlop, 1:1 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 3,0 ml/perc).

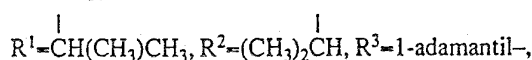
Elemzés a $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 56,78%, H: 6,15%, N: 6,41%; talált: C: 56,98%, H: 5,74%, N: 6,12%.

91. példa

3S(vagy R)-(Triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-szulfonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,

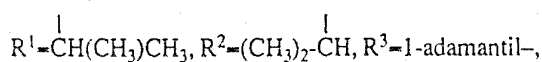


a) lépés: 2(RS),3(SR)-(Triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-szulfonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 3. példa d) lépése szerint kapott terméket a 20. példa a) lépésében leírt módon a 82. példa a) lépésében előállított vegyülettel reagáltatjuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 2:3 térfogatarányú etil-acetát: dietil-éter elegyet használunk. $R_f = 0,75$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

b) lépés: 2(RS),3(SR)-(Triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-szulfonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,

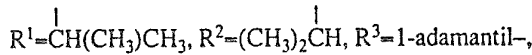


A 91. példa a) lépésében kapott terméket a 82. példa c) lépése szerinti eljárással alakítjuk át a fenti vegyületté. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 2:3 térfogatarányú etil-acetát: hexán elegyet használunk. A kívánt terméket 60%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,29$ és $0,35$ (szilikagél rétegen 1:1 térfogatarányú etil-acetát: hexán eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times 2,5 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 51,13%, H: 7,75%, N: 6,88%;

talált: C: 51,12%, H: 7,03%, N: 6,40%.

c) lépés: 3(S)vagy(R)-Triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il-szulfonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,

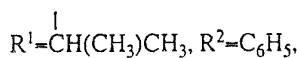


A 91. példa b) lépése szerint kapott terméket a 33. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 1:1 térfogatarányú etil-acetát: hexán elegyet használunk. A cím szerinti terméket 57%-os hozammal kapjuk, lényegében egyetlen izomert tartalmazó, tiszta anyagként. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,01$ („A” oszlop, 45:55 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

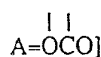
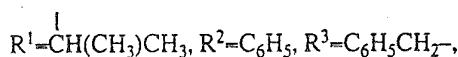
Elemzés a $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times 0,4 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 54,70%, H: 7,20%; talált: C: 54,89%, H: 7,17%.

92. példa

3(RS)-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L-fenil-glicil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,

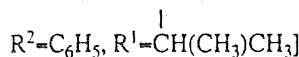


a) lépés: 2(RS),3(SR)-Fenil-metoxi-karbonil-L-fenil-glicin-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



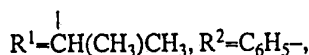
A 76. példa b) lépésében leírt vegyületet az 50. példa a) lépésében közölt eljárással benzil-oxi-karbonil-L-fenil-glicinnel reagáltatjuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol: diklór-metán elegyet használunk. A kívánt terméket 95%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,13$ és $0,19$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: diklór-metán eleggyel futtatva).

b) lépés: 2(RS),3(SR)-L-fenil-glicil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(IVb) általános képletű vegyület,



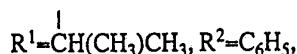
A 92. példa a) lépése szerint kapott terméket a 2. példa b) lépésében leírt módon alakítjuk át a fenti vegyületté. A kívánt terméket 100%-os hozammal kapjuk.

c) lépés: 2(RS),3(SR)-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L-fenil-glicil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



A 92. példa b) lépése szerint kapott terméket a 15. példa a) lépésében leírt módon 4-izocianato-benzoé-sav-etil-észterrel reagáltatjuk. A kívánt terméket 86%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,24$ és $0,27$ (szilikagél rétegen 1:99 térfogatarányú metanol:dietil-éter eleggyel futtatva).

d) lépés: 3(RS)-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-amino-karbonil-L-fenil-glicil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,

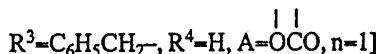
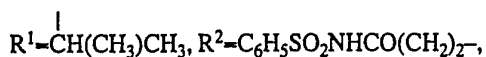


A 92. példa c) lépése szerint kapott terméket a 31. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, dietil-éterből kiindulva és 1:99 térfogatarányú acetonitril:dietil-éter eleggyel végezve grádienselúciót végzünk. A terméket 82%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 8,88$ és $10,82$ („A” oszlop, 45:55 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

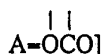
Elemzés a $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \times 0,64 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 56,77%, H: 5,80%, N: 8,75%; talált: C: 56,62%, H: 5,78%, N: 8,78%.

93. példa

3(RS)-Fenil-metoxi-karbonil-L-[5-(fenil-szulfonil)-amino]-glutamil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,

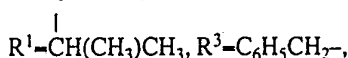


a) lépés: 3(RS)-Fenil-metoxi-karbonil-L-glutamil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 90. példa b) lépése szerint kapott terméket a 14. példában leírt eljárással alakítjuk át a fenti vegyületté. $R_f = 0,27$ (szilikagél rétegen 2,5:95:0,1 térfogatarányú metanol:kloroform:ecetsav eleggyel futtatva).

b) lépés: 3(RS)-Fenil-metoxi-karbonil-L-[5-(fenil-szulfonil-amino)-glutamil]-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



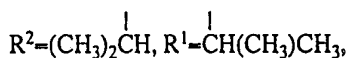
A 93. példa a) lépése szerint kapott terméket a 77. példa b) lépésében leírt módon benzol-szulfonamiddal reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk,

eluálószerként 2,5:97,5-től 5:95-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol: dietil-éter elegyeket használunk. A kívánt terméket 40%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 7,38$ és $10,35$ („A” oszlop, 65:35 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,5 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8 \times 1,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 51,79%, H: 5,51%, N: 8,19%; talált: C: 51,70%, H: 5,24%, N: 7,89%.

94. példa

3(RS)-[4-(Fenil-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,



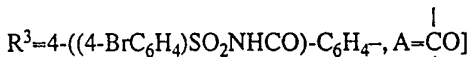
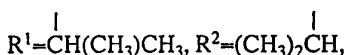
A 79. példa szerint kapott terméket a 89. példában leírt módon benzol-szulfonamiddal reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 25:74,9:0,1 térfogatarányú etil-acetát:dietil-éter:ecetsav elegyet használunk. A kívánt terméket 33%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,71$ és $5,65$ („A” oszlop, 3:1 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7 \times 1,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 53,36%, H: 5,59%, N: 8,29%; talált: C: 53,75%, H: 5,64%, N: 7,72%.

95. példa

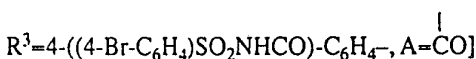
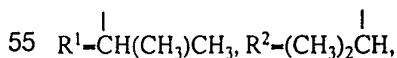
3(RS)-[4-((4-Bróm-fenil)-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,



45 a) lépés: 4-Bróm-benzol-szulfonamid

Ezt a vegyület 10,0 g (39,6 mmól) 4-bróm-benzol-szulfonil-kloridból állítjuk elő a 77. példa a) lépésében leírt módon. 8,45 g (92%) fehér, kristályos terméket kapunk; op.: 163–165 °C.

50 b) lépés: 3(RS)-[4-((4-Bróm-fenil)-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



60 A 79. példa szerint kapott terméket a 89. példában leírt módon a 95. példa a) lépésében kapott vegyülettel

reagáltatjuk. A terméket hexán és dietil-éter elegyéből átkristályosítva tisztítjuk. A kívánt terméket 50%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,25$ és $7,84$ („A” oszlop, $77,5:22,5$ térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: $2,0$ ml/perc).

Elemzés a $C_{30}H_{34}BrF_3N_4O_7S \times 0,75 H_2O$ képlet alapján:

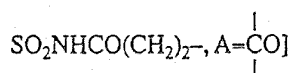
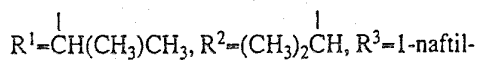
számított: C: 48,36%, H: 4,80%, N: 7,52%;

talált: C: 48,61%, H: 4,89%, N: 7,18%.

96. példa

3(RS)-4-(1-Naftil-szulfonil-amino)-1,4-dioxo-butil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,



A 14. példa szerint kapott terméket a 89. példában leírt módon 1-naftalin-szulfonammiddal reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 46%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,09$ és $6,57$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: $2,0$ ml/perc).

Elemzés a $C_{30}H_{37}F_3N_4O_7S \times 0,5 H_2O$ képlet alapján:

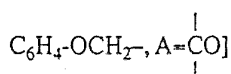
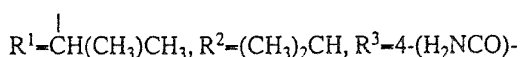
számított: C: 54,29%, H: 5,77%, N: 8,44%;

talált: C: 54,33%, H: 6,01%, N: 8,09%.

97. példa

3(RS)-[2-(4-Amino-karbonil-fenoxi)-1-oxo-etil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,



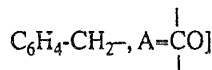
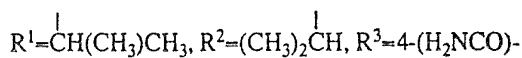
a) lépés: 4-Amino-karbonil-fenoxi-ecetsav-metil-észter

3,43 g p-hidroxi-benzamid, 2,37 ml bróm-ecetsav-metil-észter, 3,45 g kálium-karbonát és 25 ml dimetilformamid elegyét 12 órán át keverjük. A reakcióelegyet 150 ml vízzel hígítjuk, a szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk, majd levegőn szárítjuk. A terméket etanolból kristályosítjuk. 3,3 g (63%) fehér, kristályos terméket kapunk.

b) lépés: 4-Amino-karbonil-fenoxi-ecetsav

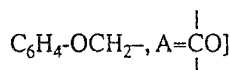
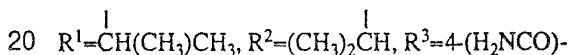
3,3 g, a 97. példa a) lépése szerint kapott termék és 30 ml 0,5 n nátrium-hidroxid oldat elegyét 3 órán át keverjük. Az oldatot szűrjük, és a szűrletet 1 n vizes sósavoldattal pH=1 értékre savanyítjuk. A kívánt szilárd anyagot leszűrjük és levegőn szárítjuk. 3,0 g (97%) fehér, porszerű terméket kapunk; op.: $255-256^\circ\text{C}$.

c) lépés: 2(RS),3(SR)-[2-(4-Amino-karbonil-fenoxi)-1-oxo-etil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



10 Az 5. példa d) lépése szerint kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt módon a 97. példa b) lépésében előállított vegyülettel reagáltatjuk. A kívánt terméket 33%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,27$ és $0,31$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:diklór-metán eleggyel futtatva).

15 d) lépés: 3(RS)-[2-(4-Amino-karbonil-fenoxi)-1-oxo-etil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



25 A 97. példa c) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 4:96 térfogatarányú metanol:diklór-metán elegyet használunk. A kívánt terméket 35%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,37$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva).

30 Elemzés a $C_{25}H_{33}F_3N_4O_6 \times 1,5 H_2O$ képlet alapján:

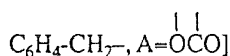
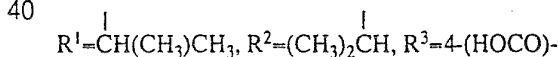
számított: C: 52,72%, H: 6,37%, N: 9,83%;

talált: C: 52,78%, H: 6,03%, N: 9,65%.

35 98. példa

3(RS)-(4-Karboxi-fenil)-metoxi-karbonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,



45 A 86. példa c) lépése szerint kapott terméket a 14. példában leírt módon alakítjuk át a fenti vegyületté. A terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 15:85 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. A kívánt terméket 45%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 2,72$ és $3,02$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú víz:acetonitril elegy, átfolyási sebesség: $2,0$ ml/perc).

50 Elemzés a $C_{25}H_{32}F_3N_3O_7 \times 2 H_2O$ képlet alapján:

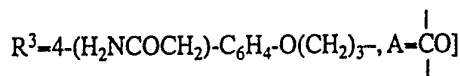
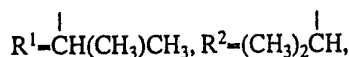
számított: C: 51,81%, H: 6,26%, N: 7,25%;

55 talált: C: 51,75%, H: 5,36%, N: 7,15%.

99. példa

3(RS)-[4-(4-(2-Amino-2-oxo-etil)-fenoxi)-1-oxo-butil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

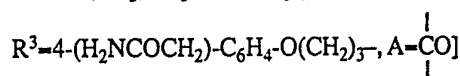
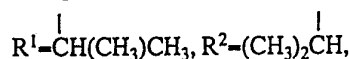
[(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: 4-(4-Amino-karbonil-fenoxi)-vajsav-etil-észter
3,8 g p-hidroxi-fenil-acetamid, 3,6 ml 4-bróm-vajsav-etil-észter, 3,45 g kálium-karbonát és 30 ml dimetil-formamid elegyét 12 órán át keverjük. Az elegyet 100 ml vízzel hígítjuk, a szilárd anyagot elszűrjük és a levegőn szárítjuk. A szilárd terméket etanolból kristályosítjuk. 4 g (60%) fehér, kristályos terméket kapunk; op.: 144,4–145,5 °C.

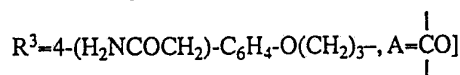
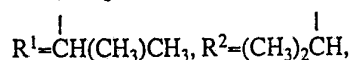
b) lépés: 4-(4-Amino-karbonil-fenoxi)-vajsav
3,97 g, a 99. példa a) lépése szerint kapott termék és 20 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldat elegyét éjszaka át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szűrjük, és a szűrletet 1 n vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A kivált szilárd anyagot elszűrjük és igen kis nyomáson szárítjuk. 3 g (82%) fehér, porszerű terméket kapunk; op.: 162,5–164 °C.

c) lépés: 2(RS),3(SR)-[4-(4-(2-Amino-2-oxo-etil)-fenoxi)-1-oxo-butil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidrox-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



Az 5. példa d) lépése szerint kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt módon a 99. példa b) lépésében előállított vegyülettel reagáltatjuk. A kívánt terméket 71%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,28$ és $0,31$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

d) lépés: 3(RS)-[4-(2-Amino-2-oxo-etil)-fenoxi-1-oxo-butil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 99. példa c) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 4:96 térfogatarányú metanol: diklór-metán elegyet használunk. A kívánt terméket 32%-os hozammal kapjuk. Nagy-nomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 2,11$ és $3,01$ („B” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz: acetonitril: tetrahydrofuran: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

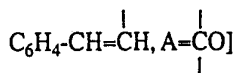
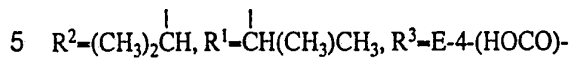
Elemzés a $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 56,65%, H: 6,79%, N: 9,43%;
talált: C: 56,83%, H: 6,98%, N: 9,24%.

100. példa

3(RS)-E-[3-(4-Karboxi-fenil)-1-oxo-prop-2-enil]-L-

valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



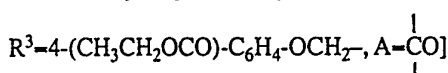
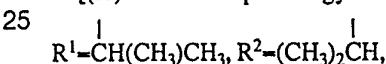
A 87. példa d) lépése szerint kapott terméket a 14. példában leírt eljárással alakítjuk át a fenti vegyületté. A kívánt terméket 88%-os hozammal kapjuk. Nagy-nomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 2,6$ és $3,4$ („B” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz: acetonitril: tetrahydrofuran: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 1,5 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \times 0,35 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 57,21%, H: 6,03%, N: 7,96%;
talált: C: 57,40%, H: 6,40%, N: 7,38%.

20 101. példa

3(RS)-[2-(4-Etoxi-karbonil-fenoxi)-1-oxo-etil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,

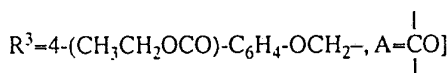
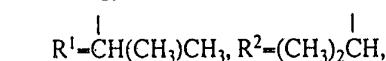


30 a) lépés: 4-[2-Oxo-2-(fenil-metoxi)-etoxi]-benzoésav-etil-észter

4,98 g p-hidroxi-benzoésav-etil-észter, 4,75 ml brómecetsav-benzil-észter, 4,14 g kálium-karbonát és 30 ml dimetil-formamid elegyét 15 órán át keverjük. A reakcióelegyet 200 ml vízzel hígítjuk, és 1:1 térfogatarányú éter: hexán eleggyel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 9,3 g (99%) sűrű, olajos terméket kapunk. $R_f = 0,71$ (szilikagél rétegen 1:1 térfogatarányú dietil-éter: hexán eleggyel futtatva).

b) lépés: 4-(2-Hidrox-2-oxo-etoxi)-benzoésav-etil-észter
2,0 g, a 101. példa a) lépése szerint kapott termék 50 ml etanollal készített oldatát 200 mg 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor jelenlétében 170 000 Pa nyomáson hidrogénezzük. 20 perc elteltével a reakció végetér. Az elegyet Celite szűrési segédanyagon keresztül szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot metil-terc-butil-éter és hexán elegyből kristályosítjuk. 900 mg (63%) finom, fehér, tűkristályos terméket kapunk; op.: 129–130 °C.

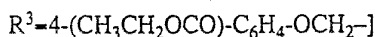
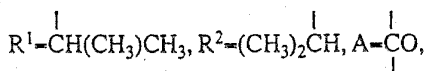
c) lépés: 2(RS),3(SR)-[2-(4-Etoxi-karbonil-fenoxi)-1-oxo-etil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidrox-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



60

Az 5. példa d) lépése szerint kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt módon a 101. példa b) lépésében előállított vegyülettel reagáltatjuk. A kívánt terméket 92%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,47$ és $0,53$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol: diklór-metán eleggyel futtatva).

d) lépés: 3(RS)-[2-(4-Etoxi-karbonil-fenoxi)-1-oxo-etil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



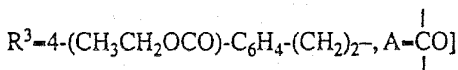
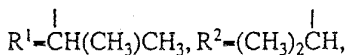
A 101. példa c) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 2:98 térfogatarányú metanol: diklór-metán elegyet használunk. A kívánt terméket 41%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,37$ (szilikagél rétegen 1:9 térfogatarányú metanol: kloroform eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7$ képlet alapján:
számított: C: 56,74%, H: 6,35%, N: 7,35%;
talált: C: 56,40%, H: 6,50%, N: 7,12%.

102. példa

3(RS)-[3-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-1-oxo-propil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

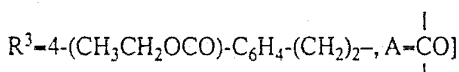
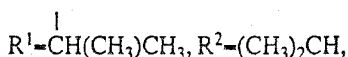
[(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: 4-Etoxi-karbonil-benzol-propánkarbonsav

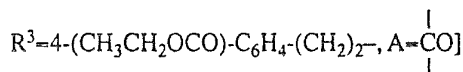
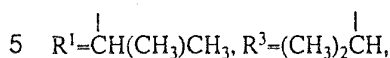
4,9 g 4-etoxikarbonil-fahéjsav 120 ml etanollal készített oldatát 485 mg 5%-os ródium/csontszén katalizátor jelenlétében atmoszferikus nyomáson 21 órán át hidrogénezzük. Az oldatot szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot ciklohexánból kristályosítjuk. 2,23 g (46%) fehér, kristályos terméket kapunk, op.: 108,5–110,5 °C.

b) lépés: 2(RS),3(SR)-[3-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-1-oxo-propil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



Az 5. példa d) lépése szerint kapott terméket a 32. példa a) lépésében leírt módon a 102. példa a) lépésében kapott vegyülettel reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 4:96 térfogatarányú metanol: diklór-metán elegyet használunk. A kívánt terméket 83%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,33$ és $0,38$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol: diklór-metán eleggyel futtatva).

c) lépés: 3(RS)-[3-(4-Etoxi-karbonil-fenil)-1-oxo-propil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



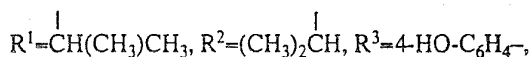
A 102. példa b) lépése szerint kapott terméket a 84. példa d) lépésében leírt módon oxidáljuk. A kívánt terméket 97%-os hozammal kapjuk.

Elemzés a $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \times 0,65 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 57,86%, H: 6,81%, N: 7,23%;
talált: C: 57,89%, H: 6,83%, N: 6,98%.

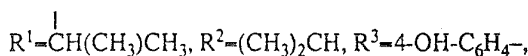
103. példa

3(RS)-4-Hidroxi-benzoil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ib) általános képletű vegyület,



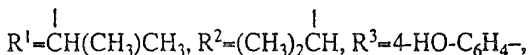
a) lépés: 2(RS),3(SR)-4-Hidroxi-benzoil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



Az 5. példa d) lépése szerint kapott terméket a 84. példa b) lépésében leírt módon 4-hidroxi-benzoéssavval reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 15:85 térfogatarányú etil-acetát: dietil-éter elegyet használunk. A kívánt terméket 65%-os hozammal kapjuk. $R_f = 0,43$ (szilikagél rétegen 15:85 térfogatarányú etil-acetát: dietil-éter eleggyel futtatva).

Elemzés a $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 55,43%, H: 6,71%, N: 8,43%;
talált: C: 55,76%, H: 6,62%, N: 8,03%.

b) lépés: 3(RS)-4-Hidroxi-benzoil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



A 103. példa a) lépésében kapott terméket a 33. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk. A reakcióelegyet a következőképpen dolgozzuk fel: a nyers maradék metanolos oldatához 5 ml vizes kálium-karbonát oldatot adunk, és az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet vákuumban betöményítjük, majd tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, és etil-acetátal extraháljuk. Az etil-acetátos oldatot telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát föltött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A mara-

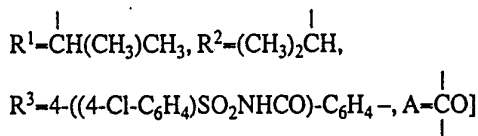
déket kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 1:9 térfogatarányú etil-acetát: dietil-éter elegyet használunk. A kívánt terméket 38%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,54$ és $4,92$ („A” oszlop, 35:65 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{25}H_{30}F_3N_3O_5 \times 1,2 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 54,47%, H: 6,44%, N: 6,29%;
talált: C: 54,83%, H: 6,49%, N: 7,89%.

104. példa

3(RS)-[4-((4-Klór-fenil)-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



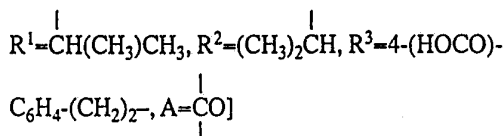
A 79. példa szerint kapott terméket a 77. példa b) lépésében leírt módon 4-klór-benzol-szulfonammiddal reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 3:97 térfogatarányú metanol-diklórmetán elegyet használunk. A kívánt terméket 66%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,26$ és $6,07$ („A” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz:acetonitril:tetrahidrofurán:trifluor-ecetsav elegy).

Elemzés a $C_{30}H_{34}ClF_3N_4O_7S \times 0,9 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 51,23%, H: 5,13%, N: 7,60%;
talált: C: 51,23%, H: 5,11%, N: 7,96%.

105. példa

3(RS)-[3-(4-Karboxi-fenil)-1-oxo-propil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



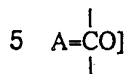
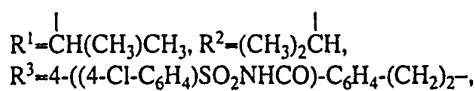
A 102. példa c) lépése szerint kapott terméket a 14. példában leírt módon alakítjuk át a fenti vegyületté. A terméket 81%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 2,6$ és $3,4$ („B” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz:acetonitril:tetrahidrofurán:trifluor-ecetsav elegy).

Elemzés a $C_{26}H_{34}F_3N_3O_6$ képlet alapján:
számított: C: 57,66%, H: 6,33%, N: 7,76%;
talált: C: 56,98%, H: 6,49%, N: 7,35%.

106. példa

3(RS)-[3-(4-((4-Klór-fenil)-szulfonil-amino-karbonil)-fenil)-1-oxo-propil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



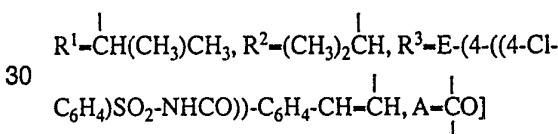
A 105. példa szerint kapott terméket a 77. példa b) lépésében leírt módon 4-klór-benzol-szulfonammiddal reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol:diklórmetán elegyet használunk. A kívánt terméket 90%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,96$ és $5,73$ („B” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz:acetonitril:tetrahidrofurán:trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 3,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{32}H_{38}ClF_3N_4O_7S \times 1,7 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 51,53%, H: 5,59%, N: 7,51%;
talált: C: 51,72%, H: 5,40%, N: 7,24%.

107. példa

3(RS)-E-[3-(4-((4-Klór-fenil)-szulfonil-amino-karbonil)-fenil)-1-oxo-prop-2-enil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



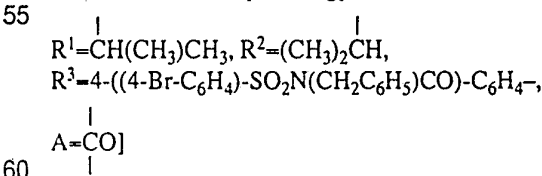
A 100. példa szerint kapott terméket a 77. példa b) lépésében leírt módon 4-klór-benzol-szulfonammiddal reagáltatjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 5:95 térfogatarányú metanol:diklórmetán elegyet használunk. A kívánt terméket 97%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,73$ és $6,68$ („B” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz:acetonitril:tetrahidrofurán:trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 3,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{32}H_{36}ClF_3N_4O_7S \times 1,7 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 51,67%, H: 5,33%, N: 7,53%;
talált: C: 51,72%, H: 5,40%, N: 7,24%.

108. példa

3(RS)-[1-(4-(((4-Bróm-fenil)-szulfonil)-fenil-metil)-amino-karbonil)-fenil]-1-oxo-metil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,



a) lépés: 4-Bróm-N-(fenil-metil)-benzol-szulfonamid 5,36 g (50 mmól) benzil-amin 400 ml piridinnel kiegészített oldatához szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában, keverés közben 14,05 g (55 mmól) 4-brómbenzol-szulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 800 ml jeges vízbe öntjük. A kivált sárga csapadékot kiszűrjük és etanol és víz elegyből átkristályosítjuk. 9,44 g (53%) törtfehér, tűkrystalos terméket kapunk; op.: 116–117 °C.

Elemzés a $C_{13}H_{12}BrNO_2S$ képlet alapján:

számított: C: 47,87%, H: 3,71%, N: 4,29%;

talált: C: 48,02%, H: 3,78%, N: 4,25%.

b) lépés: 1,1-Dimetil-etil-4-[[[(4-bróm-fenil)-szulfonil]-(fenil-metil)-amino-karbonil]-benzoát

4,4 g (13,49 mmól), a 108. példa a) lépése szerint kapott termék 150 ml diklór-metánnal készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben 1,81 g (14,84 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridint adunk. A kapott oldathoz egymás után 2,84 g (14,84 mmól) WSCDI-t, majd 3,0 g (13,49 mmól) tereftálsav-monoterc-butil-észtert adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 20 tömeg%-os vizes citromsav-oldattal, telített vizes nátrium-klorid oldattal és vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott olajos maradékot meleg etanolban oldjuk, és az oldatot lehűlni hagyjuk. A kivált fehér, kristályos anyagot kiszűrjük, hideg etanollal mossuk, és igen kis nyomáson szárítjuk. 5,72 g (80%) fehér, kristályos terméket kapunk; op.: 120–122 °C.

Elemzés a $C_{25}H_{24}BrNO_5S$ képlet alapján:

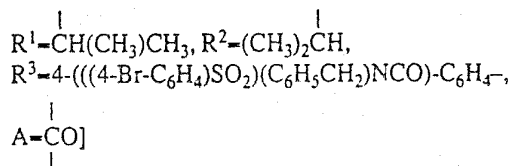
számított: C: 56,61%, H: 4,56%, N: 2,64%;

talált: C: 56,84%, H: 4,68%, N: 2,60%.

c) lépés: 4-[[[(4-Bróm-fenil)-szulfonil]-(fenil-metil)-amino-karbonil]-benzoésav

5,30 g (10 mmól), a 108. példa b) lépése szerint kapott terméket 50 ml 0 °C-os trifluor-ecetsavhoz adunk. A termék azonnal feloldódik. Körülbelül 10 perc elteltével az elegyből fehér csapadék válik ki. A reakcióelegyet fél órán át keverjük, majd szűrjük. A szilárd anyagot vízzel mossuk, és forró abszolút etanollal átkristályosítjuk. 4,0 g (84%) fehér, porszerű terméket kapunk; op.: 193–194 °C.

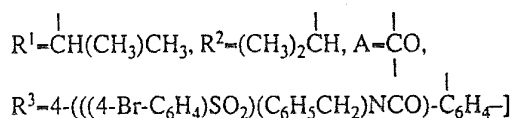
d) lépés: 2(RS),3(SR)-[1-(4-[[[(4-Bróm-fenil)-szulfonil]-(fenil-metil)-amino-karbonil]-fenil]-1-oxo-metil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



1,0 g (2,1 mmól), a 108. példa c) lépése szerint kapott termék, 0,85 g (2,3 mmól), az 5. példa d) lépése szerint kapott termék és 0,28 g (2,1 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához nitrogén atmoszférában, 0 °C-on, keverés közben 0,44 g (2,3 mmól) WSCDI-t adunk. A kapott ele-

gyet 15 percig 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 4 órán át keverjük. A tetrahydrofuránt vákuumban lepároljuk, és a barnás maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 1 n vizes sósavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. 1,6 g maradékot kapunk. 1,27 g így kapott maradékot metil-terc-butil-éter és hexán elegyből átkristályosítunk. 0,64 g (összhozam: 49%) fehér, porszerű terméket kapunk. $R_f = 0,59$ és 0,64 (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform: metanol eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 14,34$ és $15,26$ („B” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz: acetonitril: tetrahydrofurán: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 3,0 ml/perc).

e) lépés: 3(RS)-[1-(4-[[[(4-Bróm-fenil)-szulfonil]-(fenil-metil)-amino-karbonil]-fenil]-1-oxo-metil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,



300 mg (0,364 mmól), a 108. példa d) lépése szerint kapott termék 2 ml diklór-metánnal készített oldatát keverés közben, nitrogén atmoszférában, szobahőmérsékleten 1,54 g (3,63 mmól) Dess–Martin perjodinán és 10 ml vízmentes diklór-metán elegyéhez adjuk. A kapott elegyhez 0,41 g (3,63 mmól) trifluor-ecetsavat adunk; ekkor az elegy azonnal feltisztul. 10 perc elteltével az elegy megzavarosodik. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, majd 50 ml etil-acetátot adunk hozzá, és a kapott elegyet 4 g nátrium-tioszulfátot tartalmazó 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük. A kétfázisú elegyet 10 percig erősen keverjük, majd a szerves fázist elválasztjuk, 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 100 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot igen kis nyomáson szárítjuk. 0,24 g (80%) fehér, porszerű terméket kapunk. $R_f = 0,62$ és $0,75$ (szilikagél rétegen 95:5 térfogatarányú kloroform: metanol eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 14,88$ és $21,56$ („B” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz: acetonitril: tetrahydrofurán: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 3,0 ml/perc).

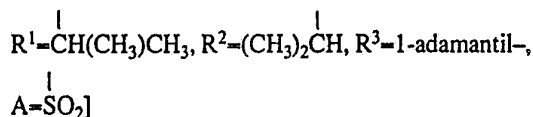
Elemzés a $C_{37}H_{40}BrF_3N_4O_7S \times 0,25 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 53,78%, H: 4,94%, N: 6,78%;

talált: C: 53,84%, H: 4,98%, N: 6,45%.

109. példa

3R(vagy S)-(Triciklo[3,3,1,1,^{3,7}]dec-1-il)-szulfonil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása [(Ib) általános képletű vegyület,



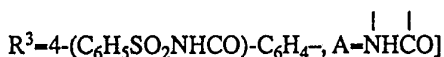
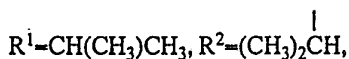
Ezt a vegyületet 84%-os hozammal kapjuk a 91. példa c) lépésében ismertetett kromatografálás során második, lényegében tiszta izomerként. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,89$ („A” oszlop, 45:55 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján: számított: C: 54,57%, H: 7,22%, N: 7,34%; talált: C: 57,52%, H: 7,15%, N: 7,33%.

110. példa

3*S*(vagy *R*)-[4-(Fenil-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-amino-karbonil]-*L*-valil-*N*-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-*L*-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,

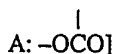
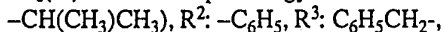


Az 58. példa szerint kapott két diasztereoizomer elegyét közepes nyomású folyadékkromatográfiás módon, LiChroprep RP-S oszlopon (Merck, B-40-60 μm méretű), 50:50 térfogatarányú metanol: víz elegy felhasználásával szétválasztjuk. A frakciókat nagynyomású folyadékkromatográfiás úton elemezzük (lásd alább), a megfelelő frakciókat egyesítjük, majd fagyaszta szárítjuk. A kívánt terméket kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,5$ („B” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz: acetonitril: tetrahidrofurán: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

111. és 112. példa

3*S*(és *R*)-Fenil-metoxi-karbonil-*L*-fenil-glicil-*N*-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-*L*-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület: R^1 :



(111. példa)

A 92. példa a) lépése szerint kapott terméket a 61. példa c) lépésében leírt módon oxidáljuk, majd a terméket kromatografáljuk. Eluálószerként 1,5:98,5 térfogatarányú metanol: diklór-metán elegyet használunk. Az eluátumfrakciókat vékonyréteggromatográfiásan elemezzük, oldószerként 25:1:99 térfogatarányú pentán: metanol: dietil-éter elegyet használunk. A kisebb mozgékonyaságú izomert ($R_f = 0,26$) 80%-os hozammal kapjuk.

Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ képlet alapján: számított: C: 60,78%, H: 5,67%, N: 7,88%; talált: C: 60,64%, H: 5,85%, N: 7,96%.

(112. példa)

A 111. példában ismertetett kromatografálás során a nagyobb mozgékonyaságú izomert ($R_f = 0,30$ a fenti oldószer-eleggyel futtatva) 83%-os hozammal különítjük el.

Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ képlet alapján:

számított: C: 60,78%, H: 5,67%, N: 7,88%;

talált: C: 59,43%, H: 5,65%, N: 7,84%.

113. és 114. példa

3*R*(és *S*)-[4-((4-Bróm-fenil)-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-karbonil]-*L*-valil-*N*-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-*L*-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület, $R^1: -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3,$

15 $R^2: (\text{CH}_3)_2\text{CH}-, R^3:$



(113. példa)

0,5 g (0,7 mmól), a 95. példa b) lépése szerint kapott terméket közepes nyomású folyadékkromatográfiával LiChroprep RP-8 oszlopon (Merck, B-40-63 μm méret) kromatografálunk, eluálószerként 60:40 térfogatarányú metanol: víz elegyet használunk. Az eluátumfrakciókat nagynyomású folyadékkromatográfiával (a körülményeket lásd alább) elemezzük, a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk. Két terméket kapunk.

A nagyobb mozgékonyaságú izomert 0,147 g hozammal kapjuk lényegében tiszta izomer formájában. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 12,38$ („B” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz: acetonitril: tetrahidrofurán: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 3,0 ml/perc).

(114. példa)

A 113. példában ismertetett kromatográfiás elválasztás során 0,065 g kisebb mozgékonyaságú izomert is kapunk lényegében tiszta formában. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 8,44$ („B” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz: acetonitril: tetrahidrofurán: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 3,0 ml/perc).

115. és 116. példa

3*S*(és *R*)-[4-((4-Klór-fenil)-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-karbonil]-*L*-valil-*N*-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-*L*-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület; $R^1: -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3,$

45 $R^2: (\text{CH}_3)_2\text{CH}-, A: -\text{CO}-,$

50 $R^3: 4-((4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHCO})-\text{C}_6\text{H}_4-]$

(115. példa)

544,8 mg, a 104. példa szerint előállított terméket 0,5 ml tetrahidrofurán, 3,3 ml acetonitril és 2,2 ml víz elegyében oldunk, és az oldatot Lobar B LiChroprep RP-8 oszlopon közepes nyomáson folyadékkromatográfiás eljárással elválasztjuk. Eluálószerként 55:32,5:12,5:0,1 térfogatarányú víz: acetonitril: tetrahidrofurán: triklór-ecetsav elegyet használunk. A frakciókat ugyanebben az oldószer-elegyben nagynyom-

mású folyadékkromatográfiával elemezzük, a megfelelő frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk, és 43 °C-on igen kis nyomáson szárítjuk. Kisebb mozgékonyaságú izomerként 255 mg fehér, amorf, szilárd terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,76$ („B” oszlop, 55:32,5:12,5:0,1 térfogatarányú víz: acetonitril: tetrahydrofuran: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 3,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{30}H_{34}ClF_3N_4O_7S \times 1,3 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 50,71%, H: 5,19%, N: 7,89%;
talált: C: 50,88%, H: 4,87%, N: 7,70%.

(116. példa)

573,8 mg, a 104. példa szerint kapott termék 2 ml víz és 3 ml tetrahydrofuran elegyével készített oldatát közepes nyomású folyadékkromatográfiával Lobar B LiChroprep RP-8 oszlopon kezeljük. Eluálószerként 41:59:0,1 térfogatarányú tetrahydrofuran: víz: trifluor-ecetsav elegyet használunk. A frakciókat nagynyomású folyadékkromatográfiával elemezzük (a körülményeket lásd alább), a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk. 51,8 mg nagyobb mozgékonyaságú izomert kapunk lényegében tiszta (nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés szerint 99%-os tisztaságú) anyag formájában. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 8,8$ („B” oszlop, 55:32,5:12,5:0,1 térfogatarányú víz: acetonitril: tetrahydrofuran: trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 3,0 ml/perc).

117. és 118. példa

3S(és R)-Fenil-metoxi-karbonil-L-valil-[N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület;

$R^1: -CH(CH_3)CH_3$, A: $-OCO$; $R^2: -CH(CH_3)CH_3$, $R^3: C_6H_5CH_2-$

(117. példa)

10 g (0,02 mól), a 11. példa szerint kapott terméket 1 kg szilikagélen kromatografálunk, eluálószerként 80:20 térfogatarányú dietil-éter: hexán elegyet használunk. Az eluátumfrakciókat nagynyomású folyadékkromatografálással elemezzük (a körülményeket lásd alább), és a megfelelő frakciókat egyesítjük. Az egyesített frakciókból 3,17 g nagyobb mozgékonyaságú izomert különítünk el lényegében tiszta terméként. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,65$ („A” oszlop, 55:45 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

Elemzés a $C_{24}H_{32}N_3F_3O_5 \times H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 55,47%, H: 6,46%, N: 8,08%;
talált: C: 55,50%, H: 6,77%, N: 7,99%.

(118. példa)

A 117. példában ismertetett elválasztási művelet során a megfelelő frakciókból 3,67 g kisebb mozgékonyaságú izomert különítünk el lényegében tiszta termék formájában.

Elemzés a $C_{24}H_{32}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

számított: C: 57,71%, H: 6,46%, N: 8,41%;
talált: C: 57,61%, H: 6,34%, N: 7,96%.

5 119. és 120. példa

3S(és R)-[(4-Karboxi-fenil)-amino-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület; $R^1: -CH(CH_3)CH_3$,
10 $R^2: -CH(CH_3)CH_3$, $R^3:$

$4-(HOOC)-C_6H_4-$, A: $-NHCO$]

(119. példa)

500 mg, a 16. példa szerint kapott terméket Lobar B LiChroprep RP-8 oszlopon közepes nyomáson folyadékkromatográfiával elválasztunk, eluálószerként 1:1 térfogatarányú metanol: víz elegyet használunk. A frakciókat nagynyomású folyadékkromatográfiával elemezzük (a körülményeket lásd alább), és a megfelelő frakciókat egyesítjük. Kisebb mozgékonyaságú izomerként 150 mg lényegében tiszta terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,58$ („A” oszlop, 25:75 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

(120. példa)

A 119. példában leírt elválasztás során a megfelelő frakciókból 220 mg nagyobb mozgékonyaságú anyagot különítünk el, amely az egyedi izomereket 90,4:9,5 tömegarányban tartalmazza. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 11,09$ („A” oszlop, 25:75 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

35

121. példa

3(RS)-[4-((4-Klór-fenil)-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ib) általános képletű vegyület,

$R^1: -CH(CH_3)CH_3$, $R^2: -CH(CH_3)CH_3$,

$R^3: 4-((4-Cl-C_6H_5)SO_2NHCO)-C_6H_4-$, A: $-CO$]

45

Ezt a vegyületet egy előnyös módszer szerint a következőképpen állítjuk elő az 5. példa d) lépésében kapott termékből:

a) lépés: 4-(4-Klór-fenil-szulfonil-amino-karbonil)-

benzoésav-1,1-dimetil-etil-észter

Mechanikus keverővel és nitrogénbevezető csővel felszerelt, 5 liter űrtartalmú háromnyakú gömblombikba 2 liter diklór-metánt töltünk, és a lombikba egymás után 127,5 g (0,574 mól) tereftálsav-mono-t-butil-észtert, 70,06 g (0,574 mól) 4-(dimetil-amino)-piridint és 110,04 g (0,574 mól) 4-klór-benzol-szulfonamidot mérünk be. A szilárd anyagokat 400 ml diklór-metánnal mossuk be a lombikba. Az elegyhez részletekben, 10 perc alatt 110,10 g (0,574 mól) WSCDI-t adunk, a szilárd anyagot 100 ml diklór-metánnal mossuk be a

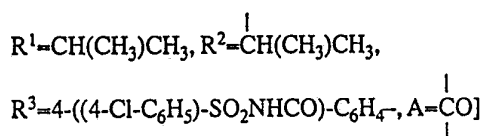
60

lombikba. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot etil-acetát és víz között megoszlatjuk. Az etil-acetátos oldatot 20 tömeg%-os vizes citromsav-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott fehér, szilárd anyagot 50 °C-on vákuumban szárítjuk. 227 g (100%) lényegében tiszta terméket kapunk, amit közvetlenül felhasználunk a következő lépésben. $R_f = 0,43$ (szilikagél rétegen 15:85 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva). A terméket etanol és víz elegyből átkristályosítva tovább tisztíthatjuk; op.: 300 °C fölött.

b) lépés: 4-((4-Klór-fenil)-szulfonil-amino-karbonil)-benzoésav

Mechanikus keverővel és kalcium-kloridos szárítócsővel felszerelt, 3 liter űrtartalmú háromnyakú gömb-lombikba 1300 g trifluor-ecetsavat töltünk. A savat 0 °C-ra hűtjük, és 79,5 g (0,20 mól), a 121. példa a) lépése szerint kapott terméket adunk hozzá. A szilárd anyag feloldódik, és átlátszó oldat képződik, majd 10–15 perc elteltével sűrű csapadék formájában kiválik a termék. Ekkor az elegy már nehezen keverhető, és a reakció teljessé tétele érdekében az elegyet igen erőlyesen kell kevernünk. A reakcióelegyet 1 órán át 0–5 °C-on keverjük, majd 1500 ml jeges vízbe öntjük, és 2 órán át keverjük. A kapott 61,5 g (91%) fehér, szilárd anyagot 1600 ml abszolút etanol és 1600 ml víz elegyből átkristályosítjuk. 54 g (80%) tükristályos, fehér anyagot kapunk; op.: 286–288 °C. $R_f = 0,7$ (szilikagél rétegen 10:90:1 térfogatarányú metanol:kloroform:ecetsav eleggyel futtatva).

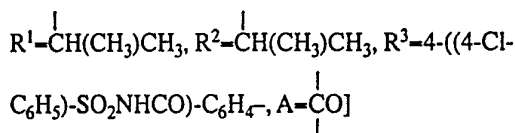
c) lépés: 2(RS),3(SR)-[4-((4-Klór-fenil)-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-2-hidroxi-4-metil-pentil)]-L-prolin-amid [(VIIb) általános képletű vegyület,



Mágneses keverővel és nitrogénbevezető csővel felszerelt, 250 ml űrtartalmú háromnyakú gömb-lombikba 125 ml diklór-metánt töltünk. A lombikba 5,45 g (16,07 mmól), a 121. példa b) lépése szerint kapott terméket, 1,96 g (16,07 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridint és 6,20 g (16,87 mmól), az 5. példa d) lépésében kapott terméket adagolunk, a szilárd anyagokat 20 ml diklór-metánnal mossuk be a lombikba. Ezután az elegyhez 3,24 g (16,87 mmól) WSCDI-t adunk, a szilárd anyagot 5 ml diklór-metánnal mossuk be a lombikba. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük, majd 1 n vizes sósavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 11,0 g (100%) nyers terméket kapunk. 3,39 g így kapott nyers termék 40 ml metanolal készített oldatát 9 ml vízzel hígítjuk. Az oldatot kálium-karbonáttal telítjük, és éjszakán át szobahőmér-

sékleten keverjük. A metanol főtömegét vákuumban lepároljuk, és a maradékot etil-acetát és víz között megoszlatjuk. Az etil-acetátos fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 3,13 g (92%) lényegében tiszta terméket kapunk. $R_f = 0,38$ és 0,46 (szilikagél rétegen 5:95:1 térfogatarányú metanol:kloroform:ecetsav eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,20$ és 6,25 („A” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz:acetonitril:tetrahidrofurán:trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 3,0 ml/perc).

d) lépés: 3(RS)-[4-((4-Klór-fenil)-szulfonil-amino-karbonil)-fenil-karbonil]-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid [(Ib) általános képletű vegyület,

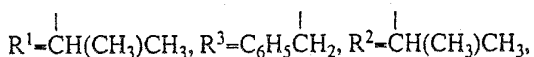


636 g (1,50 mól) Dess–Martin perjodinán 5 liter diklór-metánból készített oldatához keverés közben a 121. példa c) lépése szerint kapott 351 g (0,50 mól) termék 500 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk. A kapott szuszpenziót 2 liter diklór-metánnal hígítjuk, majd 171 g (1,50 mól) trifluor-ecetsavat adunk hozzá. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a diklór-metánt vákuumban lepároljuk, a maradékot etil-acetáttal hígítjuk, és az oldatot 1:1 térfogatarányú telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal:telített vizes nátrium-tioszulfát oldat eleggyel kezeljük. A szilárd anyagok feloldódása után a vizes fázist elválasztjuk, majd az ecetsavas fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat és telített vizes nátrium-tioszulfát oldat 1:1 arányú elegyével, telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 1,5 liter metanolban oldjuk, az oldathoz 1,5 liter 1 n vizes sósavoldatot adunk, és a metanolt vákuumban lepároljuk. A kapott vizes szuszpenziót diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként dietil-étert, majd 95:5-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó dietil-éter:metanol elegyeket használunk. 37%-os hozammal kapjuk a kívánt terméket. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 6,68$ és 9,27 („B” oszlop, 55:35:15:0,1 térfogatarányú víz:acetonitril:tetrahidrofurán:trifluor-ecetsav elegy, átfolyási sebesség: 2,0 ml/perc).

122. példa

3(RS)-N²,N⁶-Di-(fenil-metoxi-karbonil)-L-lizil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítása

[(Ic) általános képletű vegyület,



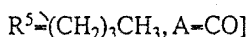
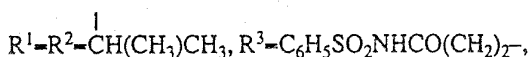
A 28. példa a) lépése szerint kapott terméket az 54. példa b) lépésében leírt módon oxidáljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:1 térfogatarányú hexán: dietil-éter elegyet, dietil-étert, végül 3:1 térfogatarányú dietil-éter: etil-acetát elegyet használunk. A kívánt terméket 56%-os hozammal kapjuk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,19$ és $6,02$ („A” oszlop, 60:40 térfogatarányú acetonitril: víz elegy, átfolyási sebesség: 1,5 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 59,21%, H: 6,67%, N: 9,03%;
talált: C: 58,93%, H: 6,62%, N: 8,75%.

123. példa

3(RS)-[1,4-Dioxo-4-(fenil-szulfonil-amino)-butil]-L-norleucil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ic) általános képletű vegyület,



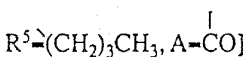
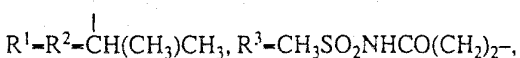
0,5 g (0,87 mmól), a 24. példa szerint kapott termék, 0,14 g (0,87 mmól) benzol-szulfonamid, 0,11 g (0,87 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridin és 0,18 g (0,87 mmól) diciklohexil-karbodiimid 20 ml diklór-metánnal készített oldatát 4 napig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a nyers terméket szilikagélén (Baker, pH=5,0) kromatografáljuk. Eluálószerként kloroformot, majd 2:98-tól 5:95-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol:kloroform elegyeket használunk. 0,37 g terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 3,84$ és $5,03$ („A” oszlop, 65:35 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 1,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ képlet alapján:
számított: C: 52,23%, H: 6,57%, N: 9,52%;
talált: C: 51,94%, H: 6,29%, N: 9,37%.

124. példa

3(RS)-[4-(Metil-szulfonil-amino)-1,4-dioxo-butil]-L-norleucil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

[(Ic) általános képletű vegyület,



0,5 g (0,87 mmól), a 24. példa szerint kapott termék, 0,082 g (0,87 mmól) metán-szulfonamid, 0,11 g (0,87 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridin és 0,18 g

(0,87 mmól) diciklohexil-karbodiimid 20 ml diklór-metánnal készített oldatát 4 napig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagélén (Baker, pH=5,5) kromatografáljuk, eluálószerként kloroformot, majd 1:99-től 2,5-97,5-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol:kloroform elegyeket használunk. A kapott, részlegesen tisztított terméket etil-acetát és 1 n vizes sósavoldat és telített vizes nátrium-klorid oldat elegye között megoszlatjuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 0,28 g terméket kapunk. Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 5,99$ és $8,95$ („A” oszlop, 65:35 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség: 1,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ képlet alapján:
számított: C: 49,46%, H: 6,76%, N: 10,68%;
talált: C: 49,07%, H: 6,79%, N: 10,43%.

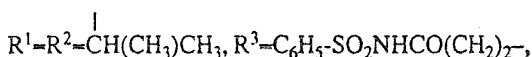
20

125. példa

3(RS)-N²-[1,4-Dioxo-4-(fenil-szulfonil-amino)-butil]-N⁶-fenil-metoxi-karbonil-L-lizil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

25

[(Ic) általános képletű vegyület,



30

493 mg (0,670 mmól), a 27. példa szerint kapott termék, 117 mg (0,745 mmól) benzol-szulfonamid, 91 mg (0,745 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridin és 153 mg (0,745 mmól) diciklohexil-karbodiimid 20 ml diklór-metánnal készített elegyét 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot etil-acetáttal hígítjuk, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagélén (Baker, pH=5,5) kromatografáljuk, eluálószerként 2,5:97,5 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. 243 mg fehér, porszerű terméket kapunk. $R_f = 0,50$ (szilikagél rétegen 5:94:1 térfogatarányú metanol:kloroform:ecetsav eleggyel futtatva).

45

Elemzés a $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S} \times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 54,56%, H: 6,24%, N: 9,54%;
talált: C: 54,52%, H: 6,23%, N: 9,48%.

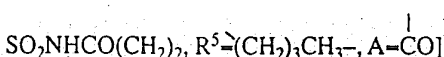
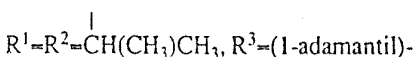
50

126. példa

3(RS)-1-[1,4-Dioxo-4-[(triciklo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-szulfonil-amino]-butil]-L-norleucil-L-valil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolin-amid előállítás

55

[(Ic) általános képletű vegyület,



60

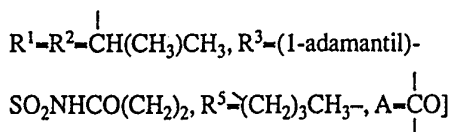
a) lépés: 1-Adamantán-szulfonamid

10,0 g (45,7 mmól), a 82. példa a) lépése szerint kapott termékhez lassú ütemben 300 ml tömény vizes ammónia-oldatot adunk, és az elegyet 3 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az ammónium-hidroxidot ledesztilláljuk, a maradékot vízben felvesszük, és az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként dietil-étert és etil-acetátot használunk. 4,2 g fehér, szilárd terméket kapunk, op.: 139–141 °C (irodalmi op.: 141–142 °C).

b) lépés: 1-Adamantán-szulfonamid

4,0 g (20,0 mmól), a 126. példa a) lépése szerint kapott termék 150 ml acetonnal készített oldatához forralás közben addig adunk telített acetonos kálium-permanganát oldatot, amíg az elegy állandó halvány ibolyaszínű nem lesz. A kapott oldatot lehűtjük, Celite szűrési segédanyagon keresztül szűrjük, és vákuumban bepároljuk. 3,2 g szilárd terméket kapunk; op.: 191–193 °C (irodalmi op.: 197–198 °C), $R_f = 0,80$ (szilikagél rétegen etil-acetáttal futtatva).

c) lépés: 3(RS)-[1,4-Dioxo-4-((triciklo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-szulfonamid-amino)-butil]-L-leucil-L-norvalil-N-[3-(1,1,1-trifluor-4-metil-2-oxo-pentil)]-L-prolinamid [(Ic) általános képletű vegyület,



300 mg (0,51 mmól), a 24. példa szerint kapott termék, 62 mg (0,51 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridin, 99 mg (0,51 mmól) WSCDI és 110 mg (0,51 mmól), a 126. példa b) lépésében kapott termék 30 ml diklórmetánnal készített oldatát 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A diklór-metános oldatot 1 n vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket preparatív vékonyrétegekromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként 1:9 térfogatarányú metanol:kloroform elegyet használunk. A cím szerinti terméket szilárd anyag formájában kapjuk. $R_f = 0,56$ (szilikagél rétegen 5:95 térfogatarányú metanol:kloroform eleggyel futtatva). Nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés: $t_R = 4,23$ és $7,05$ („A” oszlop, 1:1 térfogatarányú víz: acetonitril elegy, átfolyási sebesség, 2,0 ml/perc).

Elemzés a $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{S} \times 1,2 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 54,22%, H: 7,38%, N: 7,78%;
talált: C: 54,28%, H: 7,84%, N: 7,71%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű peptid-származékok előállítására – a képletben

R^1 izopropilcsoportot jelent, és

Q (a), (b) vagy (c) általános képletű csoportot képvisel, és az utóbbi képletekben

A $-\text{OCO}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NHCO}-$, vagy $-\text{SO}_2$ -csoportot jelent,

R^3 jelentése adamantilcsoport,

1–6 szénatomos alkilcsoport,

fenilcsoport,

naftilcsoport,

fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport,

(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-(1–14 szénatomos)-alkil-csoport,

karboxi-(1–14 szénatomos)-alkil-csoport,

fenoxi-(1–6 szénatomos)-alkil-csoport,

morfolino-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

tienil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

adamantil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

piridil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino-(1–6 szénatomos)-alkil-csoport,

di-(fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)-(3–8 szénatomos)-alkil-csoport,

fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino-

(1–6 szénatomos)-alkil-csoport,

fenoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-karbonil-amino-

(1–6 szénatomos)-alkil-csoport,

(1–6 szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

fenil-karbonil-amino-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

difenil-(1–4 szénatomos)-alkil-karbonil-amino-

(1–6 szénatomos)-alkil-csoport,

(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-

alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-amino-karbonil-

(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

di-(fenoxi)-(3–8 szénatomos)-alkil-csoport,

(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-fenil-amino-

karbonil-amino-(1–6 szénatomos)-alkil-csoport,

karboxi-fenil-amino-karbonil-amino-

(1–6 szénatomos)-alkil-csoport,

fenil-szulfonil-amino-(1–6 szénatomos)-alkil-

csoport,

fenil-szulfonil-amino-karbonil-(1–4 szénato-

mos)-alkil-csoport,

(1–4 szénatomos)-alkil-szulfonil-amino-karbo-

nil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-fenil-

(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

karboxi-fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

naftil-szulfonil-amino-karbonil-(1–4 szénato-

mos)-alkil-csoport,

adamantil-szulfonil-amino-karbonil-(1–4 szén-

atomos)-alkil-csoport,

amino-karbonil-fenoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-

csoport,

amino-karbonil-(1–4 szénatomos)-alkil-fenoxi-

(1–6 szénatomos)-alkil-csoport,

(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-fenoxi-(1–

4 szénatomos)-alkil-csoport,

(halogén-fenil)-szulfonil-amino-karbonil-fenil-

(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

- piridil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport,
 amino-karbonil-(amino-karbonil)-(2-4 szénatomos)-alkenil-csoport,
 (1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-fenil-(2-4 szénatomos)-alkenil-csoport,
 karboxi-fenil-(2-4 szénatomos)-alkenil-csoport,
 (halogén-fenil)-szulfonil-amino-karbonil-fenil-(2-4 szénatomos)-alkenil-csoport,
 (1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-(3-6 szénatomos)-cikloalkil-csoport,
 karboxi-(3-6 szénatomos)-cikloalkil-csoport,
 mono- vagy dihalogén-fenil-csoport,
 (1-4 szénatomos)-alkoxi-fenil-csoport,
 (1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-fenil-csoport,
 karboxi-fenil-csoport,
 hidroxifénil-csoport,
 egy halogénatommal és egy aminocsoporttal szubsztituált fenilcsoport,
 (1-4 szénatomos)-alkil-karbonil-amino-fenil-csoport,
 (1-4 szénatomos)-alkil-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoport,
 fenil-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoport,
 (halogén-fenil)-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoport,
 naftil-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoport,
 (nitro-fenil)-szulfonil-amino-karbonil-fenil-csoport,
 (halogén-fenil)-szulfonil-[N-(fenil-(1-4 szénatomos)-alkil)-amino]-karbonil-fenil-csoport,
 vagy
 oxo-pirrolidinil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport,
 R² jelentése
 etilcsoport,
 izopropilcsoport,
 fenilcsoport,
 fenil-metil-csoport,
 fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino-butyl-csoport,
 fenil-szulfonil-amino-butyl-csoport,
 fenil-szulfonil-amino-karbonil-etil-csoport,
 vagy
 fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-etil-csoport, és
 R⁵ jelentése butylcsoport,
 fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino-butyl-csoport,
 vagy
 fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-etil-csoport,

és a csillaggal jelölt szénatom S konfigurációjú, míg a Δ -val jelölt szénatomok R, S vagy RS konfigurációjúak –, *azzal jellemezve*, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet – a képletben R¹ és Q jelentése a tárgyi kör szerinti – oxidálószerrel reagáltatunk, majd kívánt esetben

- 5 (i) a Q csoport részét képező R³ csoportban karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására az R³ csoportban karbonsavészter-csoportot tartalmazó megfelelő (I) általános képletű vegyületeket lúgosan hidrolizáljuk, és kívánt esetben
 10

- 15 (ii) a Q csoport részét képező R³ csoportban szulfonil-amino-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására az R³ csoportban karboxilcsoportot tartalmazó, megfelelő (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő szulfonamidokkal reagáltatjuk,

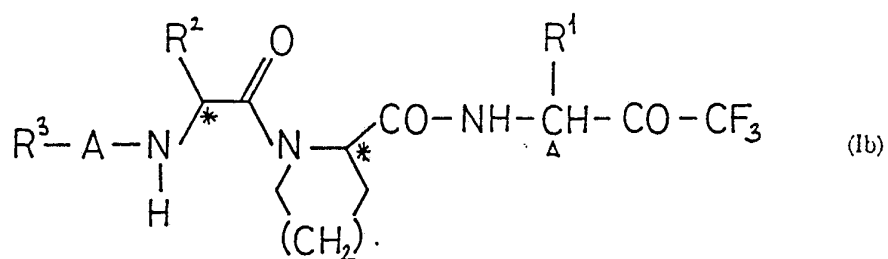
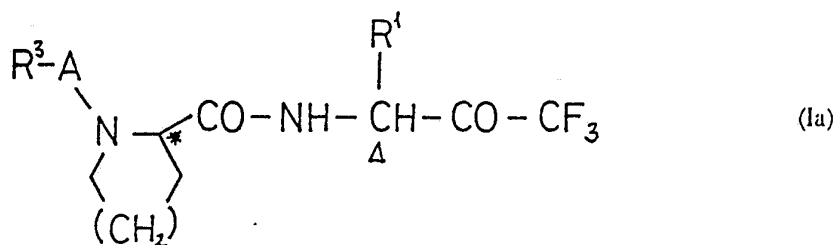
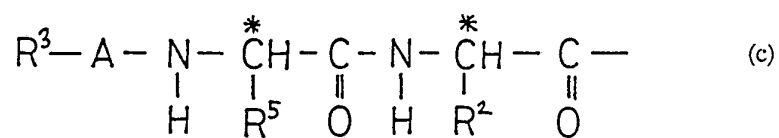
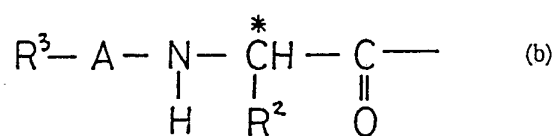
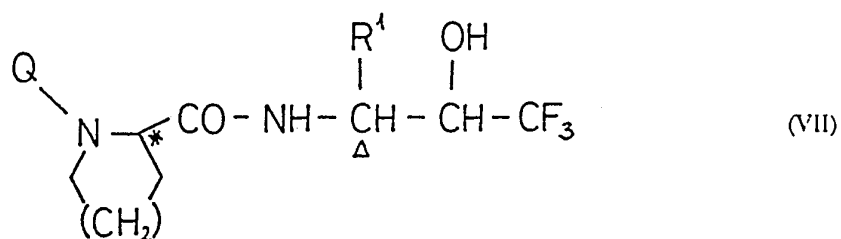
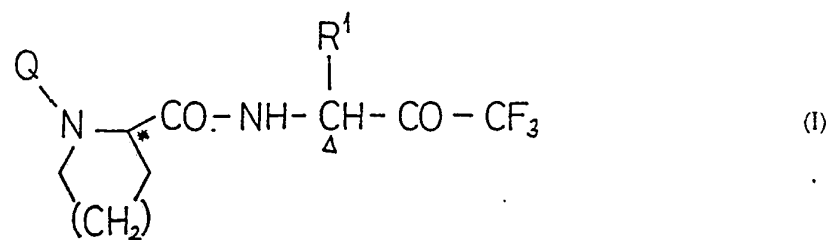
- 20 mimellett optikailag aktív (I) általános képletű vegyületek előállítására optikailag aktív kiindulási anyagokat használunk, vagy a racém (I) általános képletű vegyületekből ismert módon elkülönítjük az optikailag aktív (I) általános képletű vegyületeket.

- 25 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oxidálószerként oxalil-klorid és tercier amin jelenlétében dimetil-szulfoxidot, vagy ecetsav-anhidrid jelenlétében dimetil-szulfoxidot, vagy króm-trioxid-piridin komplexet, vagy 1,1,1-triacetoxi-2,1-benzoxidol-3(3H)-ont használunk, és a reakciót oldószer vagy hígítószer jelenlétében végezzük.

- 30 3. Az 1. igénypont szerinti (ii) eljárás lépés, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót karbodiimid, előnyösen 1-etil-3-(3-(dimetil-amino)-propil)-karbodiimid-hidroklorid vagy 1,3-diciklohexil-karbodiimid és oldószer jelenlétében végezzük.

- 35 4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R¹ izopropilcsoportot jelent, és a Q csoport helyén álló (a), (b) és (c) általános képletű csoportokban A –CO-csoportot, R² izopropilcsoportot és R³ (4-klór-fenil)-szulfonil-amino-karbonil-fenil-, (4-bróm-fenil)-szulfonil-amino-karbonil-fenil- vagy 1-naftil-szulfonil-amino-karbonil-fenil-amino-csoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket használjuk.

- 45 5. Eljárás gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket – a képletben R¹ és Q jelentése az 1. igénypontban megadott – szokásosan gyógyszerészeti hígító-, hordozó és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával ismert módon gyógyászati készítményekké alakítjuk.



$$\begin{array}{c}
 \text{R}^3\text{-A-N-H} \\
 | \\
 \text{C}^*(\text{R}^5) \\
 || \\
 \text{O} \\
 | \\
 \text{N-H} \\
 | \\
 \text{C}^*(\text{R}^2) \\
 || \\
 \text{O} \\
 | \\
 \text{N} \\
 | \\
 (\text{CH}_2)_n \\
 | \\
 \text{CO-NH-CH(R}^1\text{)-CO-CF}_3 \\
 | \\
 \Delta
 \end{array}
 \quad (\text{Ic})$$
$$\text{R}^3\text{-A}-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{-CO-NH-CH(R}^1\text{)-C(OH)}_2\text{-CF}_3 \quad (\text{IIIa})$$
[illegible]
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^3\text{-A-N-H} \\
 | \\
 \text{R}^5 \\
 | \\
 \text{C=O} \\
 | \\
 \text{N-H} \\
 | \\
 \text{R}^2 \\
 | \\
 \text{C=O} \\
 | \\
 \text{N} \\
 | \\
 \text{(CH}_2\text{)} \\
 | \\
 \text{CO-NH-CH(R}^1\text{)-C(OH)}_2\text{-CF}_3
 \end{array}
 \quad \text{(IIIc)}$$
[illegible]

