

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 482 B

(21) A bejelentés száma: 5576/87
(22) A bejelentés napja: 1987.12.10.
(30) Elsőbbségi adatok:
86/29663 1986.12.11. GB
87/15722 1987.07.03. GB

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 235/82
C 07 C 237/24
C 07 C 235/52
C 07 C 311/01
C 07 D 295/00
C 07 D 207/30
C 07 D 213/02
C 07 D 231/00
C 07 D 233/00
C 07 D 235/00
C 07 D 237/00
C 07 D 239/00
C 07 D 307/04
C 07 D 309/02
C 07 D 319/00
C 07 D 321/02

(40) A közzététel napja: 1988.07.28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.03.28. SZKV 91/03

(72) Feltalálók:

dr. Barnish, Ian Thompson, Ramsgate, Kent (GB)
dr. Danilewicz, John Christopher, Ash, Kent (GB)
dr. James, Keith, Deal, Kent (GB)
dr. Samuels, Gillian Mary Ryder, Barham, Kent (GB)
dr. Terrett, Nicholas Kenneth, Deal, Kent (GB)
dr. Wythes, Martin James, Dover, Kent (GB)

(73) Szabadalmas:

Pfizer Ltd., Sandwich, Kent (GB)

(54)

Ejírás spiro-helyettesített glutáramid-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

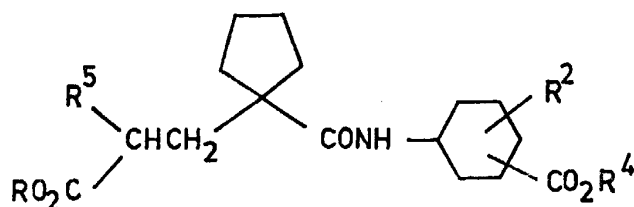
A találmány az elsősorban diuretikus hatású új (I) általános képletű glutáramid-származékok ismert szer-
ves kémiai módszerekkel történő előállítására vonat-
kozik. Az (I) általános képletben

R és R⁴ közül az egyik hidrogénatomot, míg a másik
hidrogénatomot vagy naftil- vagy 5-indanil-
csoportot jelent,

R² jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és

R⁵ jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-,
cikloalkenil-, amino-, -H-COR⁹, -NHSO₂R⁹

(ezekben a képletekben R⁹ jelentése alkil-, fe-
nil-, benzil- vagy trifluor-metilcsoport) vagy
tetrahydrofuranilcsoport, vagy pedig olyan al-
kilcsoport, amely egy vagy kettő helyettesítő-
vel helyettesített, és pedig a következőkkel: ha-
logénatom vagy hidroxi-, alkoxi-, alkoxi-alko-
xi-, ciklo-alkil-, fenil-, 5- vagy 6-tagú, egy vagy
kettő nitrogénatomot tartalmazó aromás hete-
rociklusos csoport, 5- vagy 6-tagú, egy oxigén-
atomot tartalmazó vagy 6-8 tagú, kettő oxo-



(I) ábra

A leírás terjedelme: 56 oldal (26 ábra)

HU 202 482 B

- génatomot tartalmazó telített heterociklusos csoport, izoindolinon-2-il-csoport, $-NR^6R^7$ általános képletű csoport – ebben a képletben.
- R^6 és R^7 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkil-, cikloalkil- vagy benzilcsoportot jelentenek –
- $-NR^8COR^9$ általános képletű csoport – ebben a csoportban,
- R^8 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^9 jelentése alkil-, fenil-, alkoxi- vagy furanilcsoport –
- $-NR^8SO_2R^9$ általános képletű csoport – ebben a képletben R^9 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^9 jelentése alkil-, trifluor-metil-, fenil-, 4-metoxi-fenil-, 2-tienil-, 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il- vagy 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilcsoport-, $-CONR^8R^7$ általános képletű csoport –

ebben a képletben R^7 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített cikloalkil, alkoxi-alkil- vagy 1,3-tiazol-2-il-csoport vagy R^7 morfolincsoportot alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódik, és R^8 jelentése a korábban megadott -, $-SO_2R^{10}$ általános képletű csoport – ebben a képletben R^{10} jelentése alkil- vagy fenilcsoport –, $-COR^{11}$ általános képletű csoport – ebben a képletben R^{11} jelentése alkilcsoport – vagy $-CO_2R^{11}$ általános képletű csoport – ebben a képletben R^{12} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány tárgya továbbá ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány tárgya eljárás új, spiro-helyettesített glutáramid-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti vegyületek diuretikus hatásúak és így felhasználhatók a gyógyászat különböző területein, beleértve különböző kardiovaszkuláris rendellenességeket, így például a magas vérnyomást és a szívelégtelenséget.

A találmány szerinti vegyületek inhibitorai a cinkfüggő, neutrális endopeptidáz (E.C.3.4.24.11.). Ez az enzim részt vesz számos peptidhormon, így többek között a szívpitvari (atriális) natriuretikus faktor (ANF) lebontásában. Az ANF-et a szív választja ki és igen hatékony értágító, diuretikus és natriuretikus hatású. Így tehát a találmány szerinti vegyületek a neutrális endopeptidáz (E.C.3.4.24.11.) gátlása útján potenciálják az ANF biológiai hatásait. Közelebről a találmány szerinti vegyületek diuretikus ágensek, amelyek sokféle megbetegedés, így például magas vérnyomás, szívelégtelenség, angina, veseelégtelenség, premenstruális szindróma, ciklikus ödéma, Menier-kór, hiperaldoszteronizmus (primer és szekunder) és fokozott kalciumvizezés (hiperkalcuria) kezelésére használhatók. Az ANF hatásait potenciáló képességre tekintettel a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók a zöldhályog (glaukóma) kezelésére is. A neutrális endopeptidáz (E.C.3.4.24.11.) hatását gátló képességre tekintettel a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók a gyógyászat további területein, így például asztma, gyulladások, fájdalom, epilepszia, emocionális zavarok, elmebaj és öregkori zavarodottság, az elhízás és gasztrointesztinális rendellenességek (különösen a hasmenés és az irritálható bél szindróma) kezelésére, a gyomorsav-kiválasztás modulálására és a túlzott veseműködés (hiperreninaemia) kezelésére.

A találmány szerinti vegyületekhez szerkezetileg legközelebb álló ismert vegyületek a WO 86/006 sz. PCT-közrebecsátási iratból ismert fájdalomcsillapító és magas vérnyomást csökkentő hatású N-szubsztituált butiramid-származékok, azonban hasonló vagy azonos hatású vegyületek még nem váltak ismertté.

A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők. Az (I) általános képletben

- R és R^4 közül az egyik hidrogénatomot, míg a másik hidrogénatomot vagy naftil- vagy 5-indanilcsoportot jelent,
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és
- R^5 jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 3-7 szénatomot tartalmazó cikloalkenil- vagy aminocsoport; vagy $-NH-COR^9$ vagy $-NHSO_2R^9$ általános képletű csoport (ezekben a képletekben R^9 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil-, benzil- vagy trifluor-metilcsoport); vagy tetrahidrofuranilcsoport, vagy pedig olyan 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely egy vagy kettő helyettesítővel helyettesített, és pedig a következőkkel: halogénatom vagy hidroxil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, az alkilrészekben 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-alkoxi-, 3-7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, fenil-, 5- vagy 6-tagú, egy vagy kettő nitrogénatomot tartalmazó aromás heterociklusos csoport, 5- vagy 6-tagú, egy oxigénatomot tartalmazó telített heterociklusos csoport, 6-8 tagú, kettő oxigénatomot tartalmazó telített heterociklusos csoport, izoindolinon-2-il-csoport; $-NR^6R^7$ általános képletű csoport – ebben a képletben R^6 és R^7 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-7 szénatomot tartalmazó cikloalkil- vagy benzilcsoportot jelentenek –;
- $-NR^8COR^9$ általános képletű csoport – ebben a képletben R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és R^9 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy furanilcsoport –;

-NR⁸SO₂R⁹ általános képletű csoport – ebben a képletben R⁸ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R⁹ jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, trifluor-metil-, fenil-, 4-metoxi-fenil-, 2-tienil-, 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il- vagy 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ils csoport –;

-CONR⁸R⁷ általános képletű csoport – ebben a képletben R⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 3–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, összesen 2–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-alkil- vagy 1,3-tiazol-2-il-csoport vagy R⁷ morfolinocsoportot alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódik, és R⁸ jelentése a korábban megadott –;

-SO₂R¹⁰ általános képletű csoport – ebben a képletben R¹⁰ jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy fenilcsoport –;

-COR¹¹ általános képletű csoport – ebben a képletben R¹¹ jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport –; vagy

-CO₂R¹² általános képletű csoport – ebben a képletben R¹² jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport –.

A találmány oltalmi körébe tartozik az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerileg elfogadható sóinak az előállítás is.

Az (I) általános képlet helyettesítői esetében – ha csak másképpen nem jelezzük – a három vagy ennél több szénatomot tartalmazó alkilcsoportok egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek. „Halogénatom” alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

Az (I) általános képletű vegyületek számos aszimmetriacentrumot tartalmazhatnak, és így enantiomerek és diasztereomerek formájában lehetnek. A találmány oltalmi körébe tartozik az egyes izomerek és az izomerelegyek előállítása is.

Savas csoportokat tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyszerileg elfogadható sói a nem toxikus sókat képező bázisokkal alkotott sók. Ilyen sókra példaképpen megemlíthetjük az alkálifémsókat, például nátrium- vagy káliumsókat, továbbá a kalciumsókat és aminokkal, így például dietil-aminnal képzett sókat. A bázikus csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyszerileg elfogadható savakkal savaddíciós sókat is képezhetnek. Az ilyen sókra példaképpen megemlíthetjük a hidrokloridokat, hidrobromidokat, szulfátokat, hidrogén-szulfátokat, foszfátokat, hidrogén-foszfátokat, acetátokat, citrátokat, fumarátokat, glükonátokat, laktátokat, maleátokat, szukcinátokat és a tartarátokat.

Az (I) általános képletű vegyületek egyik előnyös csoportját alkotják azok a vegyületek, amelyek képletében R és R⁴ hidrogénatomot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek közül az R vagy R⁴ helyén naftil- vagy 5-indanilcsoportot hordozók, azaz biolabilis pro-drug észterek különösen előnyösek orális beadás esetén. Ezek az észterek ellenállóak hidrolízissel szemben az emésztő enzimek általi abszorpciót megelőzően, de könnyen hidrolizálhatók például a máj enzimek által. Ilyen módon a hatásos dikarbonsav a véráramba jut az orális abszorpciót követően.

A naftil- és az 5-indanilcsoportok közül különösen előnyös biolabilis észterképző csoport az 5-indanilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek egy további előnyös csoportját alkotják azok, amelyek képletében R jelentése hidrogénatom, R² hidrogénatomot jelent és R⁴ jelentése hidrogénatom. Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében R, R² és R⁴ egyaránt hidrogénatomot jelent és a -CO₂R⁴ képletű karboxilcsoport a ciklohexángyűrű 3- vagy 4- helyzetében kapcsolódik. Ezek közül is különösen előnyösek azok, amelyek cisz-konfigurációjúak az amidcsoportra vonatkoztatva.

Az R⁵ csoport előnyös jelentése 2–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–4 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–5 szénatomot tartalmazó alkinil-, 5- vagy 6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó cikloalkenil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfon-amido- vagy tetrahidrofuranilcsoport, vagy ha R⁵ olyan, 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, amely 1–3 szénatomot tartalmazó alkoxi-, (1–6 szénatomot tartalmazó) alkoxi- (2–4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-, 3–6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 4-piridil-, 2-imidazolil-, 2–4 szénatomot tartalmazó alkanoil-, 2–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-amino-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfon-amido-, fenil-szulfon-amido- vagy benzoil-aminocsoporttal szubsztituált.

Különösen előnyös csoportot alkotnak tehát azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R és R⁴ jelentése egyaránt hidrogénatom, R² hidrogénatomot jelent, a -CO₂R⁴ csoport a ciklohexángyűrű 4-helyzetében kapcsolódik és cisz-konfigurációjú az amidcsoporthoz képest, továbbá R⁵ jelentése n-propil-, metoxi-etil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, 2-butinil-, ciklohexenil-, tetrahidrofuranil-, 4-piridil-metil-, 2-imidazolil-metil-, acetonil-, etil-szulfonil-metil-, fenil-szulfon-amido-metil-, n-propil-szulfon-amido- vagy 1-(metoxi-karbonil-amino)-etilcsoport.

Különösen előnyös konkrét vegyületek a következő vegyületek:

3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(n-propil)-propionsav,
3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etil)-propionsav,
3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav,
3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-butinil)-propionsav,
3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(3-tetrahidrofuranil)-propionsav, és
3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(n-propil-szulfon-amido)-propionsav.

Egy másik különösen előnyös csoportot alkotnak azok az (I) általános képletű dikarbonsavak, amelyek képletében R és R⁴ jelentése egyaránt hidrogén-

atom, R² hidrogénatomot jelent, a -CO₂R⁴ csoport a ciklohexángyűrű 3-helyzetében kapcsolódik és az amidcsoporthoz képest cisz-konfigurációjú, továbbá R⁵ jelentése n-propil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, 2-butinil-, 2-propenil-, 2-butenil-, ciklopentil-, ciklohexil-, ciklohexenil-, ciklopropil-metil-, tetrahidrofuranil-, 4-piridil-metil-, n-propil-szulfonil-amino-, fenil-szulfonil-amino-metil- vagy benzoil-amino-metilcsoport.

Ebből a csoportból különösen előnyös konkrét vegyületek a következő vegyületek:

3-{1-[(cisz-3-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil}-2-(n-propil)-propionsav,

3-{1-[(cisz-3-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil}-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav,

3-{1-[(cisz-3-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil}-2-(2-butinil)-propionsav és

3-{1-[(cisz-3-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil}-2-(n-propil-szulfon-amido)-propionsav.

Egy még további különösen előnyös csoportot alkotnak azok az (I) általános képletű biolabilis észter-származékok, amelyek képletében R és R⁴ közül az egyik hidrogénatomot és a másik 5-indanilcsoportot jelent.

Ebből a csoportból különösen előnyös konkrét vegyületek a következő vegyületek: 3-{1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil}-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-5-indanil-észter és 3-{1-[(cisz-4-(5-indanil-oxi-karbonil)-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil}-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy valamely (V) általános képletű vegyület – a képletben R² jelentése a korábban megadott, R⁵ jelentése azonos R⁵ korábban megadott jelentésével, de a reakcióképes csoportok adott esetben védettek lehetnek, míg R¹³ és R¹⁴ egymástól függetlenül 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, benzil-, naftil- vagy 5-indanilcsoportot jelent – R¹³ és R¹⁴ észtercsoportjai közül egyet vagy mindkettőt eltávolítunk úgy, hogy ha R¹³ és R¹⁴ közül mindkettő egymástól függetlenül 1–6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy benzilcsoportot jelent, akkor mindkettőt eltávolítjuk, vagy ha R¹³ és R¹⁴ közül az egyik naftil- vagy 5-indanilcsoportot és a másik 1–6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy benzilcsoportot jelent, akkor az utóbbit eltávolítjuk, és ha R⁵ védőcsoportot tartalmaz, akkor ezt a védőcsoportot is eltávolítjuk, és kívánt esetben gyógyszerileg elfogadható sót képzünk.

Az (V) általános képletű vegyületek előállításának lényege az, hogy először előállítunk egy részlegesen védett, spiro-szubsztituált glutársav-származékot, amelyet azután egy aminhoz kapcsolunk a megfelelő glutáramid előállítására céljából. A kapcsolási lépéshez az amin-karboxilcsoportját – ha szabad vagy R⁵ jelentésében bármely másik reakcióképes csoportot meg kell védeni és az ilyen védőcsoportokat az eljárás végső lépéseként el kell távolítani. Ezt a szintézissort az I. reakcióvázlatban mutatjuk be.

A (III) és a (IV) általános képletű vegyületek reagál-

tatását szokásos kondenzálási módszerekkel hajthatjuk végre. Az egyik ilyen ismert módszer értelmében a reakciópartnereket feloldjuk egy szerves oldószerben, például diklór-metánban, egy diimid típusú kondenzálószerrel, például 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimidet vagy N,N'-diciklohexil-karbodiimidet használva, előnyösen 1-hidroxi-benzotriazol és egy szerves bázis, például N-metil-morfolin jelenlétében. A reakció általában 12–24 órán belül teljes szobahőmérsékleten. A terméket ezután hagyományos módszerekkel különíthetjük el. Például a karbamid mellékterméket vízes mosással vagy szűréssel eltávolítjuk, majd az oldószerrel elpárologtatjuk. A terméket kívánt esetben kristályosítással vagy kromatográfiával tovább tisztíthatjuk.

Egyes esetekben a kondenzálás során kapott terméket védett formában további ismert kémiai átalakításoknak vethetjük alá más (V) általános képletű vegyületek előállítására céljából. Így például az R⁵ helyén észtercsoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületeket hidrozilálhatjuk vagy hidrogénezhetjük a megfelelő karbonsavak előállítására, amelyeket azután például egy aminnal reagáltathatunk, amid-származékokat kapva.

Hasonló módon az R⁵ helyén helyettesített vagy védett aminocsoportot (például benzil-amino-, dibenzil-amino-, benzil-oxi-karbonil-amino- vagy terc-butoxi-karbonil-amino-csoportot) tartalmazó (V) általános képletű vegyületek a megfelelő szabad aminokká alakíthatók hidrogénezéssel vagy hidrolízissel. Az így kapott aminok tovább reagáltathatók, így például egy szulfonil-halogeniddel végzett reagáltatás során egy megfelelő szulfon-amid, egy savkloriddal vagy savanhidriddel végzett reagáltatás során egy megfelelő amid, egy izocianáttal végzett reagáltatás során egy megfelelő karbamid-származék és egy klór-hangyasav-észterrel vagy N-(aril-oxi-karbonil)-szukcinimiddel végzett reagáltatás során egy megfelelő alkoxi-karbonil-amino-, illetve aril-oxi-karbonil-amino-származék képződik. Egyéb reagáltatások közé tartozik például egy szulfidnak a megfelelő szulfoxid- vagy szulfon-származékká oxidálása; olefin-típusú kettős kötést tartalmazó végcsoportnak a megfelelő metilketon-származékká alakítása Wacker-oxidáció útján, majd az utóbbi vegyület adott esetben végzett továbbreagáltatása például redukzív aminálással a megfelelő aminná; benzil-oxicsoportot tartalmazó vegyület hidrogénezése egy megfelelő aminná; egy azid redukálása a megfelelő alkohollá; vagy egy cikloalkén redukálása a megfelelő cikloalkán-származékká. Mindezek az átalakítások annyira közismertek, hogy végrehajtásukhoz megfelelő reakciókörülmények és reagensek megválasztása az átlagos tudású szakember számára semiféle nehézséget nem jelent.

Az (V) általános képletű diészterek tovább reagáltathatók (I) általános képletű monoészter- vagy dikarbonsav-származékokká, azaz olyan (I) általános képletű vegyületekké, amelyek képletében R és R⁴ közül az egyik vagy mindkettő hidrogénatomot jelent. A reagáltatás körülményei az (V) általános

képletű vegyület R^{13} és R^{14} helyettesítőinek pontos jellegétől és számos egyéb tényezőtől függenek. Így például, ha R^{13} és R^{14} egyaránt benzilcsoportot jelent, akkor az (V) általános képletű vegyület hidrogénezésekor R és R^4 helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű dikarbonsavat fogunk kapni. Alternatív módon, ha R^{13} és R^{14} közül az egyik benzil- és a másik alkilcsoport, akkor a hidrogénezés eredményeképpen egy monoésztert kapunk termékként. Ezt azután tovább hidrolizáljuk, amikor megint csak egy dikarbonsavat kapunk termékként. Ha R^{13} és R^{14} közül az egyik terc-butilcsoport, akkor az (V) általános képletű vegyületet trifluor-ecetsavval kezelve a megfelelő savat kapjuk. Az R^{13} és R^{14} helyén benzil- vagy rövidszénláncú alkilcsoportot tartalmazó diésztert trimetil-szililjodiddal reagáltatva is előállíthatók termékként a megfelelő dikarbonsavak. Ha az R^5 helyettesítő teltelen, akkor a védőcsoport lehasítását nem redukáló körülmények között kell végrehajtani, így például ha R és R^4 közül valamelyik benzilcsoport, akkor ez trimetil-szilil-jodiddal végzett kezelés útján lehasítható.

Miként az R^5 helyettesítő jelentésében előforduló különböző védőcsoportok eltávolítására különböző módszerek vannak, a korábbiakban ismertetett módon termékként előállított monoészterek vagy dikarbonsavak is a legkülönbözőbb utólagos kémiai átalakításoknak vehetők alá. Mindegyik esetben a terméket szabad karbonsav formájában különíthetjük el, vagy pedig egy megfelelő bázissal semlegesíthetjük és ezután só formájában különíthetjük el.

A kiindulási anyagként használt (III) általános képletű spiro-szubsztituált glutársav-monoészterek a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő.

A (IV) általános képletű akrilátok ismert, kereskedelmi forgalomban lévő vegyületek vagy pedig a szakirodalomból jól ismert módszerekkel állíthatók elő, például úgy, hogy egy megfelelően helyettesített malonsav-monoésztert paraformaldehiddel reagáltatunk egyidejű decarboxilezés közben.

Az akrilátot azután egy megfelelő cikloalkán- vagy cikloalkén-karbonsav és egy erős bázis, például lítium-diizopropil-amid reagáltatása útján kapott dianionnal reagáltatjuk közvetlenül, egy (III) általános képletű glutársav-monoésztert kapva. Alternatív módon úgy járhatunk el, hogy a cikloalkán- vagy cikloalkén-karbonsavat egy 3-bróm-propionáttal reagáltatjuk, egy megfelelő (VIII) általános képletű észtert kapva. Ezt azután egy erős bázissal, például lítium-diizopropil-amiddal alkilezzük alacsony hőmérsékleten és a kapott dianiont egy R^5-X általános képletű vegyülettel – a képletben X jelentése kilépő csoport, például trifluor-metil-szulfonil-oxicsoprot vagy halogénatom, előnyösen brómatom – vagy egy Michael-addíciós akceptorral, például egy vinil-szulfonnal addíciós reakcióba visszük, a megfelelő (III) általános képletű glutársav-monoésztert kapva.

A (IV) általános képletű aminok általában ismert, kereskedelmi forgalomban beszerezhető vegyületek

vagy pedig ismert módon előállíthatók a megfelelő benzoészter redukálása útján.

Az R és R^4 közül az egyik helyén biolabilis észterképző csoportként naftil- vagy 5-indanilcsoportot tartalmazó vegyületek a fentiekben ismertetett módszerekhez hasonló módszerekkel állíthatók elő.

5 Így például az 1. reakcióvázlat szerinti szintézissor egyik változata értelmében egy, R^{13} helyén biolabilis észterképző csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületet egy, R^{14} helyén benzilcsoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyülettel kondenzálunk, majd a kapott köztiterméket hidrogénezünk, olyan (I) általános képletű terméket kapva, amely R helyén biolabilis észterképző csoportot és R^4 helyén hidrogénatomot tartalmaz.

10 Az R^{13} helyén biolabilis észterképző csoportot tartalmazó (III) általános képletű glutársav-monoészterek a megfelelő, R^{13} helyén hagyományos, szelektíven eltávolítható karboxi-védőcsoportot, például terc-butilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületekből állíthatók elő úgy, hogy először a szabad karboxilcsoportot megvédjük, például a megfelelő fenacil-észterrel alakítjuk, ezután az R^{13} helyettesítőt az adott védőcsoportnak megfelelő hagyományos módszerek valamelyikével eltávolítjuk, és ezután észtert képzünk a kívánt biolabilis észterképző csoporttal, azaz például egy $R^{17}X'$ általános képletű halogennel vagy egy $R^{17}OH$ általános képletű alkohollal és egy diimid típusú kondenzálószerrel végzünk reagáltatást – ezekben a képletekben R^{17} jelentése biolabilis észterképző csoport és X' jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, előnyösen klóratom-, és végül a fenacil-védőcsoportot hagyományos módon, például cink és jégecet keverékével végzett reagáltatása útján eltávolítjuk.

35 Egy így kapott megfelelő kiindulási anyagot ezután egy (IV) általános képletű aminnal reagáltatunk a korábbiakban ismertetett kondenzálási módszerek valamelyikével, végül pedig az R^{14} benzilcsoportot hagyományos katalitikus hidrogénezéssel eltávolítjuk, olyan (I) általános képletű terméket kapva, amelynek képletében R jelentése biolabilis észterképző csoport és R^4 jelentése hidrogénatom.

40 Ennek az eljárásnak egy másik alternatív megvalósítási módja értelmében R^{14} helyén biolabilis észterképző csoportot tartalmazó (IV) általános képletű aminnt kondenzálunk R^{13} helyén hagyományos szelektíven eltávolítható karboxi-védőcsoportot, például benzilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyülettel, majd a kondenzálással kapott köztitermék védőcsoportját eltávolítjuk, például R^{13} benzilcsoport jelentése esetén hidrogénezéssel, egy olyan (I) általános képletű terméket kapva, amelynek képletében R hidrogénatomot jelent és R^4 jelentése biolabilis észterképző csoport.

55 Alternatív módon az R és R^4 helyettesítők közül az egyik helyén biolabilis észterképző csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a megfelelő, R^{13} és R^{14} helyén egyaránt szelektíven eltávolítható védőcsoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületből R^{13} vagy R^{14} eltávolítása, majd észtere-

zés, például valamely $R^{17}X'$ általános képletű halogénidvegyülettel – a képletben R^{17} és X' jelentése a korábban megadott – végzett reagáltatás és végül a másik védőcsoport eltávolítása útján.

Ezen alternatív módszer egy változata értelmében R^{13} helyén terc-butilcsoportot és R^{14} helyén benzilcsoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületet trifluor-ecetsavval reagáltatunk, R helyén hidrogénatomot és R^4 helyén benzilcsoportot tartalmazó közti-terméket kapva. Az észterezést úgy hajtjuk végre, hogy a monobenzil-észtert céziumsójjá alakítjuk cézium-karbonáttal végzett semlegesítés útján, majd a céziumsót keverés közben egy szerves oldószerben, például dimetil-formamidban egy éjszakán át egy $R^{17}X'$ általános képletű halogéniddel reagáltatjuk. Az R^4 helyén álló benzilcsoportot azután hagyományos katalitikus hidrogénezéssel távolítjuk el, R helyén biolabilis észterképző csoportot és R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapva.

Az utóbbi alternatív módszer egy másik változata értelmében az (V) általános képletű vegyületből az R^{14} védőcsoportot távolítjuk el, ezután az előbb ismertetett módon észterezünk és a másik védőcsoportot eltávolítjuk és így egy, R helyén hidrogénatomot és R^4 helyén biolabilis észterezőcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő.

A konkrét céloknak megfelelő kondenzálási módszerek és védőcsoportok bejuttatására vagy lehasítására alkalmas módszerek kiválasztása az átlagos tudású szakember számára semmiféle nehézséget nem jelent.

Miként korábban említettük, a találmány szerinti vegyületek a neutrális endopeptidáz (E.C.3.4.24.11.) hatásos inhibitorai. Ez az enzim részt vesz számos peptidhormon lebontásában. Közelebről, mi ismertük fel, hogy részt vesz a szívpitvari natriuretikus faktor (ANF) lebontásában. Ez az utóbbi hormon a szív által kiválasztott, rokon szerkezetű natriuretikus peptidok családjából áll, amelyek közül az embereknél előforduló fő forma α -hANP néven ismeretes, 28 aminosavból álló peptid (lásd például Sagnella, G. A. és Mac Gregor G. A.: Nature, 309. 666 [1984] és Atlas, S. A.: Nature, 309. 717–725 [1984]). Így tehát a találmány szerinti vegyületek az ANF-nek az endopeptidáz E.C.3.4.24.11. által történő lebontását megakadályozva potenciálni képesek az ANF biológiai hatását, és így a találmány szerinti vegyületeket diuretikus és natriuretikus ágensként lehet használni számos korábban ismertetett betegség kezelésénél.

A neutrális endopeptidázzal (E.C.3.4.24.11.) szembeni aktivitás kiértékelése a Gafford, J. T., Skidgel, R. A., Erdos, E. G. és Hersh, L. B. által a Biochemistry, 32. 3265–3271 (1983) szakirodalmi helyen ismertetett kiértékelési módszeren alapul. A módszer végrehajtása során megállapíthatjuk a kísérleti vegyületek azt a koncentrációját, amely 51%-kal csökkenti hippuril-L-fenil-alanil-L-argininből, patkányveséből nyert neutrális endopeptidáz készítmény hatására felszabaduló, radioaktívan jelzett hippursav felszabadulási sebességét.

Néhány jellegzetes találmány szerinti dikarbonsav mólókban kifejezett IC_{50} -értékét az alábbiakban adjuk meg.

5	Kiviteli példa száma	IC_{50}
	217.	$5,0 \times 10^{-8}$
	218.	$5,3 \times 10^{-8}$
	219.	$2,5 \times 10^{-8}$
10	220.	$3,3 \times 10^{-8}$
	221.	$9,3 \times 10^{-8}$
	222.	$4,9 \times 10^{-8}$
	223.	$7,6 \times 10^{-8}$
	224.	$2,2 \times 10^{-7}$
15	225.	$8,3 \times 10^{-8}$
	226.	62% 10^{-6} -nál
	227.	58% 10^{-6} -nál
	228.	$8,9 \times 10^{-8}$
	229.	$4,4 \times 10^{-8}$
20	230.	$9,5 \times 10^{-8}$
	231.	$2,0 \times 10^{-7}$
	232.	$1,2 \times 10^{-7}$
	233.	$8,0 \times 10^{-8}$
	234.	$9,3 \times 10^{-8}$
25	316.	$4,3 \times 10^{-8}$
	317.	49% 10^{-6} -nál
	318.	$2,9 \times 10^{-8}$
	319.	$2,5 \times 10^{-8}$
	320.	$1,1 \times 10^{-7}$
30	321.	$3,6 \times 10^{-8}$
	324.	$8,2 \times 10^{-8}$
	325.	$5,0 \times 10^{-8}$
	326.	$3,0 \times 10^{-8}$
	327.	$4,7 \times 10^{-8}$
35	328.	$3,4 \times 10^{-8}$
	329.	$4,2 \times 10^{-8}$
	330.	$1,0 \times 10^{-7}$
	331.	$4,6 \times 10^{-8}$
	332.	$1,8 \times 10^{-8}$
40	333.	$2,1 \times 10^{-8}$
	334.	$2,3 \times 10^{-8}$
	335.	$3,2 \times 10^{-7}$
	336.	$2,9 \times 10^{-8}$
	337.	$5,6 \times 10^{-7}$
45	338.	$2,5 \times 10^{-8}$
	339.	$3,8 \times 10^{-8}$
	340.	$5,9 \times 10^{-8}$
	341.	$7,2 \times 10^{-8}$
	342.	$9,3 \times 10^{-8}$
50	343.	$1,5 \times 10^{-7}$
	344.	$5,4 \times 10^{-8}$
	345.	$6,0 \times 10^{-8}$
	346.	$6,0 \times 10^{-8}$
	347.	$9,9 \times 10^{-8}$
55	348.	$1,1 \times 10^{-7}$
	349.	$8,9 \times 10^{-8}$
	350.	$3,5 \times 10^{-8}$
	351.	$1,2 \times 10^{-8}$
	352.	$4,6 \times 10^{-8}$
60	353.	$5,5 \times 10^{-8}$

Kiviteli példa száma	IC ₅₀
354.	$3,5 \times 10^{-8}$
355.	$7,1 \times 10^{-8}$
356.	$5,6 \times 10^{-8}$
357.	$1,5 \times 10^{-8}$
358.	$6,6 \times 10^{-7}$
359.	$3,6 \times 10^{-8}$
360.	$2,1 \times 10^{-8}$
361.	$3,6 \times 10^{-8}$
362.	$3,5 \times 10^{-8}$
363.	$3,0 \times 10^{-8}$
364.	$5,9 \times 10^{-8}$
365.	$2,6 \times 10^{-7}$
366.	$3,4 \times 10^{-8}$
367.	$7,7 \times 10^{-8}$
368.	$1,1 \times 10^{-8}$
369.	$2,7 \times 10^{-8}$
370.	$3,9 \times 10^{-8}$
371.	$1,5 \times 10^{-8}$
372.	$2,9 \times 10^{-8}$
373.	$7,0 \times 10^{-8}$
374.	$3,1 \times 10^{-8}$
375.	$2,3 \times 10^{-8}$
376.	$2,9 \times 10^{-8}$
377.	$5,3 \times 10^{-8}$
378.	$4,5 \times 10^{-8}$
379.	$5,8 \times 10^{-8}$
380.	$1,6 \times 10^{-8}$
381.	$1,4 \times 10^{-8}$
382.	$1,4 \times 10^{-7}$
383.	$4,2 \times 10^{-8}$
384.	$5,1 \times 10^{-8}$
385.	$3,9 \times 10^{-8}$
386.	57% 10 ⁻⁶ -nál
387.	$1,3 \times 10^{-7}$
388.	$9,0 \times 10^{-8}$
389.	$7,1 \times 10^{-8}$
390.	$3,1 \times 10^{-8}$

A találmány szerinti vegyületek diuretikus ágensként kifejtett aktivitását úgy határozzuk meg, hogy mérjük sóoldattal terhelt, eszméletüknél lévő egereknél a vizeletkibocsátás és a nátriumion-kiválasztás növelésében kifejtett képességüket. A kísérlet során nagyméretű tartályokban Charles River CDI törzsbeli, 22–28 g tömegű hím egereket akklimatizálódni hagyunk egy éjszakán át, táplálékot nem adva. Az egereknek a kísérleti vegyületet a farki vénán át intravénásan adjuk be a testtömeg 2,5%-ának megfelelő mennyiségű telített vizes nátrium-klorid-oldatban oldva. Előre lemért kémcsövekbe 2 órán át óránként vizeletmintákat veszünk, majd a mintákat elektrolit-tartalomra vizsgálatnak vetjük alá. A vizelettérfogatot és a nátriumion-koncentrációt a kísérleti állapot esetén összehasonlítjuk olyan kontrollcsoport megfelelő adataival, amelynek csak telített nátrium-klorid-oldatot injektáltunk.

Embernél a magas vérnyomás, kongesztív szívelég-

5 telenség vagy veseelégtelenség gyógyító vagy megelőző jellegű kezelésénél a napi dózis általában 10 és 1500 mg között mozog átlagos tömegű (70 kg) felnőttre. Így tehát jellegzetesen egy felnőtt 2-300 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat vagy kapszulákat kaphat egyetlen vagy többszörös dózisban, naponta egyszer vagy többször. A tabletták és a kapszulák a hatóanyag mellett a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmaznak. 10 Intravénás beadás esetében a jellegzetes egyszeri dózis 5-500 mg. A gyakorlatban az orvos fogja meghatározni azt az aktuális dózist, amely a leginkább célszerű egy adott beteg esetében, és ez a dózis többek között az adott beteg korától, tömegétől és a kezeléssel jelentkező hatástól függ. A fentiekben említett dózisok példaszzerűek egy átlagos esetre, de természetesen individuális esetekben magasabb vagy alacsonyabb dózisokra lehet szükség.

20 A humán gyógyászatban az (I) általános képletű vegyületeket beadhatjuk ugyan önmagukban, általában azonban alkalmazásuk a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal alkotott keverékek formájában történik. Így például beadhatók orálisan olyan tabletták formájában, 25 amelyek segédanyagként keményítőt vagy laktózt tartalmaznak, továbbá kapszulákban vagy ovulumokban önmagukban vagy az említett anyagokkal alkotott keverékek formájában, vagy pedig ízesítő- és/vagy színezőszereket tartalmazó elixírek vagy szuszpenziók formájában. 30 Beadhatók injektálással parenterálisan, például intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután. Parentális beadás esetén a leginkább célszerűen steril vizes oldat formájában használhatók, mely oldat tartalmazhat más anyagokat, például az oldatot a vérrel izotóniássá tevő mennyiségben sókat vagy glükózt.

35 Az (I) általános képletű vegyületek beadhatók önmagukban, de más olyan hatóanyagokkal kombinációban, amelyeket az orvos célszerűnek talál a vérnyomás szabályozásának optimalizálásához vagy kongesztív 40 szívelégtelenség vagy veseelégtelenség vagy más rendellenességek kezelésére. Így például a találmány szerinti vegyületek beadhatók különböző kardiovaszkuláris ágensek, így ACE-inhibitorok, például Captoril vagy En alapról kíséretében a magas vérnyomás kezelésénél a vérnyomás szabályozásának megkönnyítésére, vagy pedig digitális vagy más szívstimuláns vagy egy ACE-inhibitor kíséretében kongesztív szívelégtelenség kezelésére. További lehetőségként jelentkezik egyidejűleg kalcium-antagonisták (például Nifedipine vagy Diltiazem), béta-blokkolók (például Atenolol) vagy alfa-blokkolók (például Prazosin) használata, a kezelőorvos belátása szerint.

50 A fentiekben túlmenően a találmány szerinti vegyületek beadhatók exogén ANF vagy ennek valamelyik 55 származéka vagy egy rokon szerkezetű diuretikus/natriuretikus hatású peptid vagy peptidfragmens vagy más, ANF-génnel rokon peptid (például a Vesely, D. L. és munkatársai által a Biochem. Biophys. Res. Comm., 143. 186 [1987] szakirodalmi helyen ismertett peptid) kíséretében. 60

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények ismert módon, a komponensek összekeverésével állíthatók elő.

A találmányt közelebbről a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani. Az 1–14. példákban különböző (VI) általános képletű kiindulási vegyületek, a 15–69. példákban a (III) általános képletű glutársav-származékok, a 64.–74. példákban különböző (IV) általános képletű aminok, a 75–202. példákban az (V) általános képletű diészterek, a 203–384. és 403.–406. példákban R és R⁴ közül az egyik vagy mindkét helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű mono- és dikarbonsavak és a 416–438. példákban R és R⁴ közül az egyik vagy mindkettő helyén biolabilis észterképző csoportot hordozó különböző pro-drug észterek előállítását ismertetjük.

A 217. példától kezdődően a példákban számokkal jelölt vékonyréteg-kromatográfáláshoz használt futatószerek összetétele a következő.

- (1) = izopropanol és metilén-klorid 1:9 térfogatarányú elegye
- (2) = ecetsav, metanol és metilén-klorid 1:20:80 térfogatarányú elegye
- (3) = ecetsav, metanol és metilén-klorid 1:90:90 térfogatarányú elegye
- (10) = metil-izobutil-eton, ecetsav és víz 2:1:1 térfogatarányú elegye
- (11) = ecetsav, metanol és metilén-klorid 0,5:5:95 térfogatarányú elegye
- (12) = etil-acetát
- (13) = metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegye
- (14) = metilén-klorid és metanol 7:3 térfogatarányú elegye
- (15) = dietil-éter
- (16) = etil-acetát és metanol 87:3 térfogatarányú elegye
- (17) = metilén-klorid és metanol 8:2 térfogatarányú elegye
- (18) = toluol, dioxán és ecetsav 90:24:5 térfogatarányú elegye.

1. példa

2-(2-metoxi-etil)-propénkarbonsav-benzil-észter

Nitrogén-atmoszférában 3,15 g 80%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió (0,105 mól) 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához keverés közben 1 óra leforgása alatt cseppenként hozzáadunk 28,43 g (0,1 mól) dibenzil-malonátot, az adagolás során az elegy hőmérsékletét 40 °C-ra emelkedni hagyva. A kapott tiszta oldathoz hozzáadunk 13,9 g

(0,1 mól) 2-metoxi-etil-bromidot, majd az így kapott elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük és ezután 1 éjszakán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Ezt követően vizet adagolunk, majd a vizes elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk, 30,94 g mennyiségben nyers folyadékot kapva. Ezt azután 700 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként dietil-éter és hexán 2:8 térfogatarányú elegyét használva. Így 15,6 g mennyiségben szintelen folyadék formájában 2-metoxi-etil-malonsav-dibenzil-észtert kapunk. Ezt azután feloldjuk 150 ml dioxánban, majd a kapott oldatot 0 °C-on keverés közben hozzáadjuk 2,55 g (45,44 mmól) kálium-hidroxid 40 ml vízzel kapott oldatához. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékhoz vizet adunk, majd a vizes elegyet dietil-éterrel extraháljuk a reagálatlan diészter eltávolítása céljából. Ezt követően a vizes fázist 50 ml 2 N sósavoldattal megsavanyítjuk, majd dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk 8,95 g (78%) mennyiségben szintelen olaj formájában a monoésztert kapva.

8,95 g (35,48 mmól) nyers monoészter és 502 mg (5,9 mmól) piperidin 70 ml piridinnel készült oldathoz keverés közben 1,6 g (53,34 mmól) paraformaldehidet adunk, majd az így kapott reakcióelegyet ezután lehűtjük, jégre öntjük, tömény sósavoldattal megsavanyítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumot egymás után vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és ismét vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Ekkor 7,42 g folyadékot kapunk, amelyet 300 g szilikagélen kromatografálunk, eluálószerként dietil-éter és hexán 2:8 térfogatarányú elegyét használva. 7,13 g (92%) mennyiségben szintelen folyadék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk. Elemzési eredmények a C₁₃H₁₆O₃ képlet alapján:
számított: C% = 70,89, H% = 7,32;
talált: C% = 70,69, H% = 7,42;

2–4. példák

Az 1. példában ismertetett általános módszerrel a következő felsorolt vegyületek állíthatók elő, kiindulási anyagként 2-metoxi-etil-bromid helyett propiljodidot, 2-vinil-piridint, vagy terc-butil-akrilátot használva.

(IX) általános képletű vegyületek

A példa sorszám	R ⁵	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
		C	H	N
2	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	76,37 (76,44)	8,01 (7,90)	

A példa sorszáma	R ⁵	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
		C	H	N
3	2-(piridin-2-il)-etil	75,95 (76,38)	6,41 6,41	5,20 5,24)
4	(CH ₃) ₃ CO ₂ C(CH ₂) ₂ -	(70,48 70,32)	7,72 7,64)	

5. példa

2-(2-metil-tio-etil)-propénkarbonsav-benzil-észter

Nitrogén-atmoszférában 0 °C-on keverés közben 5 g terc-butil-malonát 50 ml vízmentes dimetil-formmiddal készült oldatához hozzáadunk 0,96 g 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid-szuszpenziót, majd 15 percen át tartó keverést követően cseppenként beadagoljuk 2,21 g 2-klór-etil-metil-szulfid 10 ml dimetil-formmammiddal készült oldatát, az adagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét 10 °C alatt tartva. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, majd 15 órán át keverjük. Ezután óvatosan vizet adunk hozzá, majd 100-100 ml etil-acetáttal kétszer extrahálást végzünk. Az extraktumokat vízzel négyszer mossuk, vízmentesen nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Ekkor 6,4 g mennyiségben olaj formájában 4-metil-tio-2-(terc-butil-oxi-karbonil)-vajsav-benzil-észtert kapunk. Ezt a terméket feloldjuk nitrogén-atmoszférában 0 °C-on intenzív keverés közben 50 ml trifluor-ecetsavban, majd a kapott oldatot 45 percen át keverjük és ezután a trifluor-ecetsavat csökkentett nyomáson, 35 °C alatti hőmérsékleten elpárologtatjuk. A trifluor-ecetsav utolsó nyomait 20-20 ml szén-tetrakloriddal háromszor végzett azeotrop desztillálás útján távolítjuk el. A kapott olajos maradékot feloldjuk 20 ml piridinben, majd ehhez az oldathoz hozzáadunk 0,44 ml piperidint és 1,47 g paraformaldehidet. Az így kapott reakcióelegyet nitrogén-atmoszférában 60 °C-on tartjuk 2 órán át, majd óvatosan jéghideg vízbe öntjük és az így kapott vizes elegy pH-értékét tömény kénsavval 1-re beállítjuk. Ezt követően 100-100 ml dietil-éterrel kétszer extrahálást végzünk, majd az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Olaj formájában 5,4 g mennyiségben nyers terméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk, eluálószerként hexán és etil-acetát elegyét használva. Így 1,22 g mennyiségben színtelen olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a C₁₃H₁₆O₂S × H₂O képlet alapján:

számított: C% = 64,85, H% = 8,91;
talált: C% = 64,69, H% = 6,55.

6. példa

2-(2-fenetil)-propénkarbonsav-benzil-észter

Nitrogén-atmoszférában 20,23 g (99 mmól) 2-(2-fenil-etil)-propénkarbonsav-etil-észter 400 ml benzilalkohollal készült oldatához hozzáadunk 50 ml

benzilalkohollal átöblített, 7,72 g (33,8 mmól) títán-tetraetilátot. Az így kapott oldatot nitrogén-atmoszférában 100 °C-on 18 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és 140 ml 1 N sósavoldattal megsavanyítjuk. Az ekkor kapott elegyet dietil-éter és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével extraháljuk, majd az extraktumot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, amikor a vizes fázisban sűrű csapadék válik ki. Ezt azután dietil-éter és hexán elegyével végzett visszaextrahálás útján elkülönítjük. Az egyesített szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A főlös benzilalkoholt 63 °C-on és 2 torr nyomáson ledesztilláljuk, amikor barna színű olaj formájában a nyers terméket kapjuk. Ezt azután 600 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként növekvő térfogatarányokban (2:8 - 4:6) metilén-kloridot tartalmazó hexánt használva. Így 19,04 g (72%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül felhasználunk.

7. példa

2-[2-(1-oxo-izoindolinil)-metil]-propénkarbonsav-terc-butil-észter

Nitrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten 0,53 g (17,6 mmól) 80%-os nátrium-hidrid 20 ml vízmentes dimetil-formmammiddal készült szuszpenziójához keverés közben hozzáadunk 2,13 g (16 mmól) izoindolinon 20 ml dimetil-formmammiddal készült oldatát, majd 2 óra elteltével a narancsszínű szuszpenziót 0 °C-ra lehűtjük és lassan hozzáadunk 3,52 g (16 mmól) 2-(bróm-metil)-propénkarbonsav-terc-butil-észter 5 ml vízmentes dimetil-formmammiddal készült oldatát. 0 °C-on 0,5 órán át való állás után a reakcióelegyet dietil-éterbe öntjük, majd az ekkor kapott oldatot négyszer vízzel, kétszer híg sósavoldattal, és kétszer híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Vízmentes nátrium-szulfát fölött végzett szárítás és az oldószert vákuumban végzett elpárologtatása után 3,0 g mennyiségben sárga olajat kapunk. Ezt azután szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként diklór-metán és hexán, valamint diklór-metán és dietil-éter elegyeit használva. Így 2,06 g (47%) mennyiségben színtelen olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a C₁₆H₁₉NO₃ képlet alapján:

számított: C% = 70,31 H% = 7,01, N% = 5,12;
talált: C% = 70,12, H% = 7,10, N% = 5,03.

8.-11. példák

A 7. példában ismertetett módon, kiindulási anyagként megfelelő aminokat, további nátrium-hidrid és

dimetil-formamid helyett bázisként kálium-karbonátot, illetve oldószerként acetonitrilt használva a (X) általános képletű vegyületek állíthatók elő.

(X) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R ⁵	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben) vagy vékonyréteg-kromatográfia		
		C	H	N
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}_2 \end{array}$	R _f 0,5 (szilikagél: Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 1:9)		
9	ciklohexil-metil- -amino-metil	R _f 0,65 (szilikagél: Et ₂ O)		
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}_2 \end{array}$	74,41 (74,14)	9,39 (9,15)	5,38 (5,09)
11	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ N-CH ₂	78,09 (78,30)	8,20 (8,06)	4,18 (4,15)

12. példa

2-(benzil-oxi-karbonil-metil)-propénkarbonsav-
terc-butil-észter

-78 °C-on keverés közben 25,0 g (114,0 mmól) 2-benzil-oxi-karbonil-metil)-propénkarbonsav 200 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 50 ml kondenzált izobutilént és 1 ml tömény kénsavat. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk, majd 72 órán át állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyet 200-200 ml 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal háromszor mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így 28,4 g (90%) mennyiségben halványsárga olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a C₁₆H₂₀O₄ képlet alapján:
számított: C% = 69,55, H% = 7,30;
talált: C% = 69,90, H% = 7,35.

13. példa

2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-
propénkarbonsav-benzil-észter

Szobahőmérsékleten keverés közben 14,75 g (50 mmól) terc-butoxi-karbonil-szerin-benzil-észter és 5,05 g (50 mmól) trietil-amin 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához kis adagokban hozzáadunk 8,10 g (50 mmól) 1,1'-karbonil-diimidazol, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük és dietil-éterbe öntjük. A szeres fázist ezután egymás után híg sósavoldattal, vízzel és vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott 14 g olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és diklór-metán elegyét használva. Így 10,98 g (79%) mennyiségben sárga olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk. R_f értéke

0,5 szilikagélen, futtatószerként diklór-metán és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva.

14. példa

2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-propénkarbonsav-terc-butil-észter

A cím szerinti vegyületet N-(benzil-oxi-karbonil)-O-benzil-L-szerin-terc-butil-észteren át állíthatjuk elő. Az utóbbi vegyületet viszont a Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 83, 99 (1964) szakirodalmi helyen ismertetett módszertől eltérő módon állítottuk elő. Keverés közben szobahőmérsékleten 25,0 g (128 mmól) O-benzil-L-szerin 200 ml víz és 100 ml dioxán elegyével készült oldatához hozzáadunk 7,46 g (70 mmól) nátrium-karbonátot. Az így kapott elegyhez ezután cseppenként hozzáadjuk 36,1 g (126 mmól) dibenzil-dikarbonát 100 ml dioxánnal készült oldatát. A kapott reakcióelegyet 18 órán át keverjük, majd a dioxánt vákuumban elpárologtatjuk és a vizes maradékot dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott fehér csapadékot hexánnal mosva 39,57 g (95%) mennyiségben nyers N-(benzil-oxi-karbonil)-O-benzil-L-szerint kapunk. Ehhez az anyaghoz ezután hozzáadjuk 360 ml izobutilén és 2 ml tömény kénsav diklór-metánnal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet nyomás alá helyezhető reakcióedényben szobahőmérsékleten 3 napon át rázatjuk, majd híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk és a diklór-metánt elpárologtatjuk. A maradékot feloldjuk dietil-éterben, majd a kapott oldatot híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográ-

metán elegyeit használva. Így 36,66 g (79%) mennyiségben olaj formájában N-(benzil-oxi-karbonil)-O-benzil-L-szerin-terc-butil-észtert kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{27}NO_5$ képlet alapján:

számított: C% = 68,55 H% = 7,06, N% = 3,63;

talált: C% = 68,90, H% = 7,06, N% = 3,46.

Ebből a vegyületből 36,06 g-ot (94 mmól) feloldunk 500 ml vízmentes terc-butanolban, majd a kapott oldathoz nitrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten 12,59 g (112 mmól) kálium-terc-butilátot adunk. 2 óra elteltével a reakcióelegyet 50 ml 2N sósavoldattal és 350 ml víz elegyébe öntjük, majd dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfián tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán és hexán elegyét használva. Így 22,50 g (80%) mennyiségben olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk, R_f értéke 0,65 szilikagélen, futtatószerként dietil-éter és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Elemzési eredményeket nem tudtunk kapni a szobahőmérsékleten végbemenő polimerizáció következtében. A terméket 0 °C alatti hőmérsékleten kell tárolni.

15. példa

3-(1-karboxi-ciklopentil)-2-(2-metoxi-etil)-propionsav-benzil-észter

Nitrogén-atmoszférában keverés közben 4,59 g (45,4 mmól) diizopropil-amin 20 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 18,16 mmól 2,5 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot (45,4 mmól), az adagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét -40 °C és -20 °C között tartva. A keverést -20 °C-on 0,5 órán át folytatjuk, majd 5 perc leforgása alatt beadagoljuk 2,59 g (22,7 mmól) ciklopentán-karbonsav 10 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát, az adagolás során a

hőmérsékletet -20 °C-on tartva. Az így kapott reakcióelegyet 1,5 óra leforgása alatt szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk, majd 1 órán át keverjük és ezután -73 °C-ra visszahűtjük. Ezt követően cseppenként beadagoljuk 5,0 g (22,7 mmól) 2-(2-metoxi-etil)-propén-karbonsav-benzil-észter 10 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát, az adagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét -70 °C alatt tartva. Az így kapott reakcióelegyet -77 °C-on tartjuk 2 órán át, majd gyorsan 0 °C-ra felmelegítjük, 5N sósavoldattal megsavanyítjuk és hexánnal extraháljuk. A hexános extraktumot víz és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat 1:1 térfogatarányú elegyével hétszer mossuk a reagálatlan ciklopentán-karbonsav eltávolítása céljából. Az extraktumot ezután vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az ekkor kapott 6,3 g halványsárga olajat 600 g szilikagélen kromatografáljuk, gradiens eluálást végezve úgy, hogy etil-acetát és hexán 3:7 térfogatarányú elegyével kezdjük az eluálást, majd ezután tiszta etil-acetátra váltunk. Így 4,0 g (53%) mennyiségben színtelen olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk. Hosszabb állás után az anyag megszilárdul, és ha hexánból átkristályosítjuk, 41-42 °C olvadáspontú fehér csapadékot ad.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{26}O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 68,24, H% = 7,84;

talált: C% = 68,39, H% = 7,99.

30

16-28. példák

A 15. példában ismertetett eljárással a következő vegyületek állíthatók elő a 2-14. példák szerinti megfelelő propénkarbonsav-észtereket használva kiindulási anyagnaként. A 16. és 17. példák termékeitől eltekintve a termékeket olaj formájában kapjuk. A 24. és 25. példákban a termékeket hidrokloridsó formájában különítjük el. A 20. és 28. példák szerinti vegyületek előállításánál 2 mólekvalens dilítio-ciklopentán-karbonsav-dianiont használunk.

40

(XI) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R	R ⁵	Elemzési eredmények, % (a számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
16	$C_6H_5CH_2-$	$CH_3(CH_2)_2-$	71,93 (71,67)	8,09 (8,23)	-
17	$C_6H_5CH_2-$	$C_6H_5(CH_2)_2-$	75,77 (75,76)	7,49 (7,42)	-
18	$C_6H_5CH_2-$	2-(piridil-2-il)-etil	R_f 0,2 (szilikagél; CH_3OH , CH_2Cl_2 , CH_3CO_2H , 10:90:1)		
19	$C_6H_5CH_2-$	$(CH_3)_3CO_2C(CH_2)_2-$	R_f 0,7 (szilikagél; Et_2O)		

A példa sorszáma	R	R ⁵	Elemzési eredmények, % (a számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
20	C ₆ H ₅ CH ₂ -	(CH ₃) ₃ CO ₂ CNH-	64,40 (64,43)	7,67 7,47	3,55 3,58)
21	C ₆ H ₅ CH ₂ -	(CH ₃)S(CH ₂) ₂ -	64,88 (65,12)	7,29 7,48)	-
22	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O ₂ CCH ₂ -	67,52 (67,67)	7,88 7,74)	-
23	(CH ₃) ₃ C-	izoindolinon- 2-il-metil-	R _f 0,3 (szilikagél; CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 1:9)		
24	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_2- \end{array}$	(R _f 0,5 (szilikagél; CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 1:9)		
25	(CH ₃) ₃ C-	ciklohexil- metil-amino- metil	R _f 0,5 (szilikagél; CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 1:9)		
26	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_2- \end{array}$	69,76 (69,70)	9,06 8,91	3,55 3,52 ¹⁾
27	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂)NCH ₂ -	74,38 (74,47)	8,41 8,26	2,91 3,10)
28	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ OCONH-	64,33 (64,43)	7,71 7,47	3,29 3,58)

¹⁾ 0,1 mól CH₂Cl₂-dal képzett szolvát

29. példa

3-(1-karboxi-ciklopentil)-propionsav-terc-butil-észter

Nitrogén-atmoszférában -20 °C-on keverés közben 0,43 mól lítium-diizopropil-amid 300 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 22,7 g (0,20 mól) ciklopentán-karbonsavat, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk és 2 óra elteltével -10 °C-ra lehűtjük. Ekkor kanül segítségével hozzáadjuk keverés közben 44,4 g (0,21 mól) 3-bróm-propionsav-terc-butil-észter 100 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához, majd az így kapott oldatot szobahőmérsékletre melegedni és 1 éjszakán át állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyhez óvatosan hozzáadunk 250 ml 3N sósavoldatot, majd 500 ml dietil-étert és a fázisokat elválni hagyjuk. A vizes fázist 300 ml dietil-éterrel mossuk, majd az éteres fázisokat egyesítjük, 300 ml vízzel mossuk, magnézium-sulfát fölötte szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajat felvesszük 300 ml dietil-éterrel, majd az így kapott oldatot 100-100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal háromszor mossuk, míg már to-

vábbi mennyiségű ciklopentán-karbonsav nem marad. Ezt követően a dietil-éteres oldatot 150-150 ml 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal négyszer extraháljuk, az egyesített vizes fázist pedig 2N sósavoldattal megsavanyítjuk és ezután 200-200 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. A dietil-éteres fázist 300 ml vízzel mossuk, magnézium-sulfát fölötte szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor kapott olaj könnyen kristályosodik. Pentánból végzett átkristályosítás után 10,4 g (21%) mennyiségben színtelen csapadékot kapunk, amelynek olvadáspontja 78-81 °C (pentánból kristályosítva).

Elemzési eredmények a C₁₃H₂₂O₄ képlet alapján:
számított: C% = 64,44, H% = 9,15;
talált: C% = 64,70, H% = 9,18.

30. példa

A 35. példában ismertetett módon 3-bróm-propionsav-etil-észterből kiindulva 3-(1-karboxi-ciklopentil)-propionsav-etil-észter állítható elő.

Elemzési eredmények a C₁₁H₁₈O₄ képlet alapján:
számított: C% = 61,66, H% = 8,47;
talált: C% = 61,91, H% = 8,53.

31. példa

A 35. példában ismertetett módon eljárva 3-brom-propionsav-benzil-észterből 3-(karboxi-ciklopentil)-propionsav-benzil-észter állítható elő olaj formájában:

Elemzési eredmények a $C_6H_{20}O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 69,55, H% = 7,29;

talált: C% = 69,76, H% = 7,18.

32. példa

3-(1-karboxi-ciklopentil)-2-(metoxi-metil)-propionsav-terc-butil-észter

Nitrogén-atmoszférában -78°C -on keverés közben 9,29 millimól lítium-diizopropil-amid 50 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatához hozzáadjuk 1,0 g (4,13 millimól) 3-(1-karboxi-ciklopentil)-propionsav-terc-butil-észter vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát, majd 0,5 óra elteltével 0,53 g (6,58 millimól) klór-metil-metil-étert adagolunk és a reakcióelegyet 16 óra leforgása alatt szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk. Ekkor a reakcióelegyet vízbe öntjük, a vizes elegy pH-értékét 2N

sósavoldattal 3-ra beállítjuk és ezután 50-50 ml etil-acetáttal háromszor extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott színtelen olajat szilikagélén 5 kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként dietil-éter és diklór-metán 1:9 és 1:4 térfogatarányok között változó összetételű elegyeit használva. A megfelelő frakciók bepárlásakor a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában 0,78 g (66%) 10 mennyiségben.

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{26}O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 62,91, H% = 9,15;

talált: C% = 62,75, H% = 8,94.

15 33-63. példák

A következőkben ismertetett vegyületeket a 32. példában ismertetett módon állítjuk elő, kiindulási anyagként a 29., 30. vagy 31. példák valamelyike szerinti propionsav-észter és megfelelő R^5X általános képletű klór-, bróm-, jód- vagy trifluor-metil-szulfonil-oxid-származékot használva. Az 50. példa szerinti vegyület csapadék (olvadáspontja $94-96^\circ\text{C}$), a többi vegyület olaj.

(XI) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R	R^5	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
33	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	2-piridil-metil	62,38 (61,94)	7,40 7,72	3,47 3,42 ⁽¹⁾
34	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3-$	R_f 0,45 (szilikagél, Et_2O , hexán, 2:1)		
35	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	64,94 (64,94)	9,55 9,62)	- -
36	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$	61,86 (61,79)	9,15 9,15)	- -
37	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	pirazin-2-il-metil	64,35 (64,65)	8,06 7,84	8,14 8,38)
38	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$	67,72 (68,05)	9,47 9,28)	-
39	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	1-benzil-2H-imidazol-4-il-metil	69,28 (69,87)	7,58 7,82	6,55 6,79)
40	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	piridin-4-il-metil	67,52 (67,53)	8,01 8,20	4,24 4,15 ⁽²⁾
41	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{CH}_3-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2-$	68,70 (69,36)	8,78 8,90)	- -
42	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$	R_f 0,85 (szilikagél Et_2O , CH_2Cl_2 1:4)		

A példa sorszáma	R	R ⁵	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
43	(CH ₃) ₃ C-	Br-(CH ₂) ₄ -	55,35 (55,07)	7,87 (8,27)	- -(3)
44	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-} \end{array}$	69,90 (69,59)	8,41 (8,34)	- -
45	(CH ₃) ₃ C-	1-ciklohexén-3-il	70,55 (70,77)	9,44 (9,38)	- -
46	(CH ₃) ₃ C-	tetrahydrofuran-2-il-metil (4)	R _f 0,4 (szilikagél; Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ 1:1)		
47	C ₂ H ₅ -	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	R _f 0,15 (szilikagél; Et ₂ O, hexán 1:1)		
48	C ₂ H ₅ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	65,40 (65,60)	9,51 (9,44)	- -
49	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ CH ₂ CO-	64,22 (64,41)	8,94 (8,78)	- -
50	C ₂ H ₅ -	CH ₂ -CHCH ₂ -	65,91 (66,11)	8,60 (8,72)	- -
51	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ CH-CHCH ₂ -	67,70 (67,85)	9,44 (9,54) ⁽⁴⁾	- -
52	(CH ₃) ₃ C-	ciklopropil-metil	R _f 0,91 (szilikagél; etil-acetát, toluol, 1:1)		
53	(CH ₃) ₃ C-	ciklopentil	69,32 (69,64)	9,47 (9,74)	- -
54	(CH ₃) ₃ C-	tetrahydrofuran-2-il	65,42 (65,36)	8,49 (9,03)	- -
55	(CH ₃) ₃ C-	tetrahydrofuran-3-il	66,03 (65,36)	9,11 (9,03)	- -
56	(CH ₃) ₃ C-	1,4-dioxa-cikloheptán-6-il	62,01 (62,05)	8,77 (8,87) ⁽⁵⁾	- -
57	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH-} \end{array}$	62,83 (63,28)	9,42 (9,83) ⁽⁶⁾	- -
58	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	71,19 (71,26)	8,68 (8,41)	- -
59	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O-3-(benzil-oxil)-benzil	73,34 (73,57)	7,97 (7,83) ⁽⁷⁾	- -

A példa sorszáma	R	R ⁵	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
60	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O ₂ C-3-(benzil-oxi-karbonil)-benzil	R _f 0,61 (szilikagél Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 1:4)		
61	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ C≡C-CH ₂ -	70,75 (70,85)	3,03 (3,30) ⁽⁸⁾	
62	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ ≡C-CH ₂ -	66,69	8,79	
63	CH ₃ CH ₂ -	1-ciklohexén-3-il	69,28 (69,36)	9,05 (8,90)	

- (1) szolvát mól CH₃CO₂H és 0,2 CH₂Cl₂ oldószerrel
- (2) 0,25 H₂O
- (3) szolvát 0,5 mól C₄H₁₀O oldószerrel
- (4) 2-(trifluor-metil-szulfonil-oxi-metil)-2,3,4,5-tetrahidrofuránt használva
- (5) 0,33 H₂O
- (6) szolvát 0,25 mól H₂Cl₂ oldószerrel
- (7) 0,125 H₂O
- (8) hemihidrát

64. példa

cisz-5-amino-cisz-2-etil-R-1-ciklohexán-karbonsav-metil-észter-hidroklorid

7,0 g (42,37 millimól) 5-amino-2-etil-benzoésavat feloldunk 120 ml forró etanol és 200 ml víz elegyében, majd az így kapott elegyet 1,0 g platina-oxidból készített platina mint katalizátor fölött 3,45 bar nyomáson és 45 °C hőmérsékleten 2 napon át hidrogénezzük. 7 óra, illetve 24 óra elteltével további 1,0-1,0 g mennyiségű katalizátort adagolunk. Avicel márkanévű szűrőanyagot végzett szűrés és vákuumban végzett bepárlás után fehér csapadékot kapunk, amelyet vízben feloldunk és az így kapott vizes oldatot felvisszük Dow AG 50 W-X8 márkanévű kationcserélő gyantára. A gyantát 0,5%-os vizes piridinnel eluáljuk, majd az eluátumot vákuumban bepároljuk. Ekkor a nyers aminosavat kapjuk 5,81 g mennyiségben fehér csapadékként. Ezt azután forró acetonnal eldörzsöljük a kis mennyiségű kiindulási anyag eltávolítása céljából, majd aceton és víz, ezután pedig acetonitril és víz elegyből kétszeres átkristályosítást végzünk. Ekkor 3,4 g mennyiségben magas olvadáspontú fehér csapadék formájában *cisz-5-amino-cisz-2-etil-R-1-ciklohexán-karbonsavat* kapunk.

Elemzési eredmények a C₉H₁₇NO₂ képlet alapján:
számított: C% = 63,13; H% = 10,00, N% = 8,18;
talált C% = 63,02, H% = 10,28, N% = 8,13.

Ebből a savból 3,35 g (19,56 millimól) 100 ml metanollal készült, jéghideg szuszpenziójához keverés közben a telítéshez szükséges mennyiségű gázalakú hidrogén-kloridot vezetünk, majd az így kapott

- 20 oldatot szobahőmérsékleten 1 éjszakán át állni hagyjuk. Ezt követően az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, ezután pedig dietil-éter és metanol elegyből átkristályosítjuk. Így az előállítani kívánt cím szerinti vegyületet kapjuk 3,57 g (82%) mennyiségben 200-201 °C olvadáspontú finom fehér kristályok alakjában.

25 Elemzési eredmények a C₁₀H₁₉NO₂ × HCl képlet alapján:

számított: C% = 54,17; H% = 9,09, N% = 6,32;
talált C% = 53,86, H% = 9,05, N% = 6,14.

30

65. példa

cisz-3-amino-cisz-5-metil-R-1-ciklohexán-karbonsav-metil-észter-hidroklorid

- 35 7,2 g (47,6 millimól) 3-amino-5-metil-benzoésavat a 64. példában ismertetett módon hidrogénezzük, majd feldolgozunk, amikor 3,30 g (44%) mennyiségben a megfelelő ciklohexán-karbonsav-származékot kapjuk magas olvadáspontú fehér csapadék formájában.

40 Elemzési eredmények a C₈H₁₅NO₂ képlet alapján:
számított

C% = 61,12; H% = 9,62, N% = 6,91;
talált C% = 60,81, H% = 9,67, N% = 8,80.

- 45 Ha ebből a savból 3,17 g-ot (20,16 millimól) észterezésnek vetünk alá hidrogén-kloridban metanollal a korábbiakban ismertetett módon, akkor 3,35 g (80%) mennyiségben 172,5-173,5 °C olvadáspontú fehér csapadékként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

50 Elemzési eredmények a C₁₉H₁₇NO₂ × HCl képlet alapján:

számított: C% = 52,04, H% = 8,63, N% = 6,74;
talált: C% = 52,36, H% = 8,63, N% = 6,62.

66. példa

- 55 *cisz-3-amino-cisz-5-metil-R-1-ciklohexán-karbonsav-etil-észter-hidroklorid*

60 Ha 2,0 g *cisz-3-amino-cisz-5-metil-R-1-ciklohexán-karbonsavat* etanollal és hidrogén-kloriddal észterezünk, akkor 1,4 g (75%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{10}H_{20}NO_2Cl$ képlet alapján:
 számított: C% = 54,17, H% = 9,09, N% = 6,32;
 talált: C% = 51,23, H% = 8,52, N% = 7,13.

67. példa

cisz-3-amino-cisz-4-etil-R-1-ciklohexán-karbonsav-metil-észter-hidroklorid

14,0 g (84,7 millimól) 3-amino-4-etil-benzoésavat a 64. példában ismertetett módon hidrogénezünk, majd feldolgozunk, 6,36 g (43%) mennyiségben a megfelelő ciklohexán-karbonsav-származékot kapva 250 °C-nál magasabb olvadáspontú, kissé rostos szerkezetű, fehér csapadék formájában.

Elemzési eredmények a $C_9H_{17}NO_2 \times 0,2 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 61,82, H% = 10,03, N% = 8,01;
 talált: C% = 61,83, H% = 9,80, N% = 8,13.

Ha ebből a savból 6,0 g-ot (35,04 millimól) a 64. példában ismertetett módon észterezünk, akkor 7,02 g (90%) mennyiségben 161,5–162 °C olvadáspontú fehér csapadék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{10}H_{19}NO_2 \times HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 54,17, H% = 9,09, N% = 6,32;
 talált: C% = 53,79, H% = 9,13, N% = 6,33.

68. példa

cisz-3-amino-cisz-4-etil-R-1-ciklohexán-karbonsav-etil-észter-hidroklorid

Ha 2,5 g *cisz-3-amino-cisz-4-etil-R-1-ciklohexán-karbonsavat* etanollal és hidrogén-kloriddal észterezünk, akkor 2,0 g (75%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{11}H_{22}NO_2Cl$ képlet alapján:

számított: C% = 56,04, H% = 9,41, N% = 5,94;
 talált: C% = 54,31, H% = 9,53, N% = 5,92.

69. példa

cisz-3-amino-cisz-4-metil-R-1-ciklohexán-karbonsav-metil-észter-hidroklorid

3,2 g (21,2 millimól) 3-amino-4-metil-benzoésavat a 36. példában ismertetett módon hidrogénezünk, majd feldolgozunk, kationcserélő gyantán végrehajtott kromatografálást azonban nem alkalmazunk. Így 1,31 g (39%) mennyiségben a megfelelő ciklohexán-karbonsav-származékot kapjuk 258–261 °C olvadáspontú (bomlik) fehér csapadék formájában.

Elemzési eredmények a $C_8H_{15}NO_2$ képlet alapján:

számított: C% = 61,11, H% = 9,62, N% = 8,91;
 talált: C% = 61,03, H% = 9,89, N% = 8,90.

Ha a 36. példában ismertetett módon észterezünk, akkor 1,31 g (87%) mennyiségben higroszkópos hab formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_9H_{17}NO_2 \times HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 52,03, H% = 8,73, N% = 6,74;
 talált: C% = 51,84, H% = 8,99, N% = 6,73;

70. példa

cisz-3-amino-ciklohexán-karbonsav-etil-észter-hidroklorid

5 Ha 5,25 g (36,7 millimól) *cisz-3-amino-ciklohexán-karbonsav-hidrokloridot* a korábbiakban ismertetett módon etanollal és hidrogén-kloriddal észterezünk, akkor 6,62 g (87%) mennyiségben 163–164 °C olvadáspontú fehér csapadék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

10 Elemzési eredmények a $C_9H_{17}NO_2 \times HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 52,03, H% = 8,73, N% = 6,74;
 talált: C% = 51,94, H% = 8,73, N% = 6,47;

71. példa

cisz-3-amino-ciklohexán-karbonsav-benzil-észter-p-toluol-szulfonát

20 8,78 g (49 millimól) *cisz-3-amino-ciklohexán-karbonsav-hidroklorid*, 26,4 g (0,24 mól) benzilalkohol, és 11,17 g (0,59 mól) p-toluol készült elegyét Dean-Stark típusú vízszeparáló feltétellel ellátott visszafolyató hűtő alkalmazásával 24 órán át forraljuk, majd lehűtjük és dietil-étert adunk hozzá. Ekkor az előállítani kívánt benzilészter kikristályosodik 18,68 g (94%) mennyiségben 148–150 °C olvadáspontú fehér csapadék alakjában.

25 Elemzési eredmények a $C_{21}H_{27}NO_5S$ képlet alapján:

számított: C% = 62,20, H% = 6,71, N% = 3,45;
 talált: C% = 62,21, H% = 6,75, N% = 3,34.

72. példa

cisz-4-amino-ciklohexán-karbonsav-benzil-észter-p-toluol-szulfonát

35 A 71. példában ismertetett módon *cisz-4-amino-ciklohexán-karbonsav-hidrokloridból* állítjuk elő a cím szerinti vegyületet 97%-os hozammal 172–174 °C olvadáspontú fehér csapadék formájában.

40 Elemzési eredmények a $C_{21}H_{27}NO_5S$ képlet alapján:

számított: C% = 62,20, H% = 6,71, N% = 3,45;
 talált: C% = 62,21, H% = 6,61, N% = 3,33.

73. példa

transz-3-amino-1-propil-R-1-ciklopentán-karbonsav-metil-észter

45 a) Nitrogén-atmoszférában keverés közben –60 °C-on 19,7 ml (0,14 mól) diizopropil-aminból és 56,2 ml (0,14 mól) 2,5 mólos hexános n-butil-lítium-oldatból előállított lítium-diizopropil-amid 150 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldathoz cseppenként hozzáadjuk 7,5 g (66,9 millimól) 3-ciklopentén-karbonsav 15 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott szuszpenziót szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk és ezután 1 órán át keverjük. Az így kapott tiszta oldathoz –60 °C-on cseppenként hozzáadunk 7,18 ml (73,6 millimól) jód-propánt, majd a reakcióelegyet ismét szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk és ezután 1 éjszakán át keverjük. A
 60 kapott oldatot ezt követően lehűtjük 15 °C-ra, majd

10 ml vizet adunk hozzá és a vizes elegy pH-értékét 2N sósavoldattal 3-ra beállítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, majd a vizes fázist metilén-kloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket 200 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és hexán elegyét használva. Így 7,96 g (77%) mennyiségben higroszkópos csapadék formájában 1-propil-3-ciklopentán-karbonsavat kapunk.

b) 6–10 °C-on az előző lépésben kapott termékből 6,39 g (41 millimól) 30 ml szén-tetrakloriddal készült oldatához keverés közben cseppenként hozzáadjuk 7,28 g (45 millimól) elemi bróm 20 ml szén-tetrakloriddal készült oldatát, majd az adagolás befejezését követő 0,5 óra elteltével az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradt dibrom-származékot 1,25 órán át 6,8 g (49 millimól) kálium-karbonáttal 500 ml metil-etil-ketonban visszafolyató hűtő segítségével forraljuk, majd a reakcióelegyet szűrjük, kis térfogatra betöményítjük és a maradékot dietil-éterrel felvesszük. Az így kapott oldatot vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor kapott olajat 120 g szilikagélen kromatografáljuk, gradiens-eluálást végezve, 35:75 és 60:40 térfogatarányok között etil-acetát és hexán elegyeit használva. Így 8,79 g (91%) mennyiségben gyengén narancsszínű olaj formájában 6-endo-bróm-4-propil-2-oxa-biciklo[2.2.1]heptán-3-ont kapunk.

c) a fenti b) lépésben kapott bróm-laktonból 4,0 g (17,2 millimól) 35 ml vízmentes etanollal készült oldatát 6,92 g (0,172 mól) magnézium-oxid és 800 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 3,45 bar nyomáson hidrogénezzük. A redukálást 40 órán át végezzük, miközben 7 óra, illetve 24 óra elteltével további 1,0-1,0 g katalizátort adagolunk. A redukálás befejezése után a reakcióelegyet Avicel márkanévű szűrőanyagon átszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot 150 g szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, növekvő térfogatarányokban dietil-étert tartalmazó hexánnal eluálva. Így 1,13 g (42%) mennyiségben szintelen olajként 4-propil-2-oxa-biciklo[2.2.1]heptán-3-ont kapunk.

d) A fenti c) lépésben kapott laktonból 1,13 g (7,28 millimól) és 0,15 ml tömény kénsav 30 ml metanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,25 órán át forraljuk, majd a reakcióelegyet kis térfogatra betöményítjük és a maradékot dietil-éter és víz között megosztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 0,94 g (70%) mennyiségben szintelen olajként cisz-3-hidroxi-1-propil-R-1-ciklopentán-karbonsav-metil-észtert kapunk.

e) A fenti d) lépésben kapott hidroxi-észterből 930 mg (5 millimól) 10 ml piridinnel készült, jéghideg oldatához kis adagokban hozzáadjuk 1,43 g (7,5 millimól) p-toluol-szulfonil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet 1 éjszakán át fokozatosan szobahő-

mérsékletre melegedni hagyjuk, 18 óra elteltével pedig jéghideg vízbe öntjük. Az így kapott vizes elegyet dietil-éterrel extraháljuk, majd a szerves extraktumot egymás után 1N sósavoldattal vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és ismét vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat 80 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és hexán elegyét használva. Így 1,5 g (89%) mennyiségben az előállítani kívánt 3-p-toluol-szulfonil-származékot kapjuk. Ebből a vegyületből 1,45 g (4,3 millimól) és 1,11 g (17 millimól) nátrium-azid 20 ml metanol és 10 ml víz elegyével készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 órán át forraljuk, majd az etanol túlnyomó részét csökkentett nyomáson elpárologtatjuk és a maradékot metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az ekkor kapott olajat 40 g szilikagélen kromatografáljuk, etil-acetát és hexán elegyeivel gradiens-eluálást végezve. Így 0,79 g (89%) mennyiségben szintelen olajként transz-3-azido-1-propil-R-1-ciklopentán-karbonsav-metil-észtert kapunk.

f) A fenti e) lépésben kapott azidból 730 mg (3,4 millimól) 25 ml metanollal készült oldatát 80 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 3,45 bar nyomáson 4 órán át hidrogénezzük, majd a reakcióelegyet rövid Avicel-oszlopon átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 619 mg (97%) mennyiségben halványsárga higroszkópos olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{10}H_{19}NO_2 \times 2 H_2O$ képlet alapján:
számított: C% = 54,27, H% = 10,47, N% = 6,33;
talált: C% = 54,93, H% = 9,59, N% = 5,79.

74. példa

transz-3-amino-cisz-4-hidroxi-1-propil-R-1-ciklopentán-karbonsav-metil-észter

a) A 73. példa b) lépésében ismertetett módon előállított 6-endo-bróm-4-propil-2-oxa-biciklo[2.2.1]heptán-3-onból 2,0 g (8,6 millimól) és 0,15 ml tömény kénsav 30 ml metanollal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,25 órán át forraljuk, majd kis térfogatra bepároljuk és a maradékot dietil-éter és víz között megosztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 2,18 g (98%) mennyiségben olajként cisz-3-bróm-cisz-4-hidroxi-1-propil-R-1-ciklopentán-karbonsav-metil-észtert kapunk.

b) A fenti a) lépésben kapott termékből 2,14 g (8,1 millimól) és 2,10 g (32,3 millimól) nátrium-azid 25 ml metanol és 15 ml víz elegyével készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 órán át forraljuk, majd további 1,0 g nátrium-azidot adagolunk és a forralást 4 napon át folytatjuk. Ezt követően a metanol túlnyomó részét vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és

vákuumban bepároljuk. Az így kapott olajat 100 g szilikagélen kromatografáljuk, etil-acetátot növekvő térfogatarányokban tartalmazó hexánnal gradiens-elválást végezve. Így 1,24 g (68%) mennyiségben szintelen olajként transz-3-azido-cisz-4-hidroxi-1-propil-

R-1-ciklopentán-karbonsav-metil-észtert kapunk.

c) A fenti b) lépésben kapott azidot a 73. példa f) lépésében ismertetett módon redukáljuk, amikor 1,06 g (98%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{10}H_{19}NO_3 \times 0,25 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 58,37, H% = 9,55, N% = 6,81,

talált: C% = 58,14, H% = 9,32, N% = 6,31.

75. példa

3-[1-[(cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etil)-propionsav-benzil-észter

Keverés közben 1,0 g (3 millimól) 3-(1-karboxi-ciklopentil)-2-(2-metoxi-etil)-propionsav-benzil-észter, 1,21 g (3 millimól) cisz-4-amino-ciklohexán-karbonsav-benzil-észter-p-toluol-szulfonát, 405 mg (3 millimól) 1-hidroxi-benzotriazol és 910 mg (9 millimól) N-metil-morfolin 30 ml vízmentes metilén-kloriddal készült, jéghideg elegyéhez hozzáadunk 1,15 g (6 millimól) 1-etil-3-[(3-dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot, majd 0,5 óra elteltével a reakcióelegyet

szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk és 18 órán át keverjük. Ezt követően az oldószert vákuumban elpárolgatjuk, majd a maradékot dietil-éter és víz között megosztjuk. A szerves fázist egymás után vízzel, 2N sósavoldattal, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és ismét vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott 1,6 g olajat 110 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként dietil-éter és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,12 g (67%) mennyiségben szintelen olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{33}H_{43}NO_6$ képlet alapján:

számított: C% = 72,10, H% = 7,89, N% = 2,55;

talált: C% = 72,07, H% = 8,00, N% = 2,52.

76-145. példák

Az R^{13} és R^{14} helyén 1-6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy benzilcsoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületek a 75. példában ismertetett általános módszerrel állíthatók elő, a 15-63. példákban ismertetett (III) általános képletű megfelelő glutársavszármazékokat (IV) általános képletű megfelelő aminokhoz kapcsolva. A képződött termékek gyanták vagy olajok. A cikloalkán-gyűrű R^2 és CO_2R^4 helyettesítőinek sztereokémiai konfigurációját az 1-karbamoil-szubsztituensre vonatkozva adjuk meg.

(XV) általános képletű vegyületek

Apélda sorszáma	R	R^5	R^2	$-CO_2R^4$	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
					C	H	N
76	$C_6H_5CH_2-$	$CH_3(CH_2)_3-$	H	4- $CO_2CH_2C_6H_5$ (cisz)	74,21 (74,26)	8,16 (8,12)	2,80 (2,62)
77	$C_6H_5CH_2-$	$C_6H_5(CH_2)_2-$	H	4- $CO_2C_2H_5$ (cisz)	73,20 (74,26)	7,69 (8,12)	2,60 (2,63)
78	$C_6H_5CH_2-$	2-(piridin-2-il) etil	H	4- $CO_2CH_2C_6H_5$ (cisz)	74,53 (74,47)	7,74 (7,43)	4,83 (4,69)
79	$C_6H_5CH_2-$	$(CH_3)_3CO_2C(CH_2)-$	H	4- $CO_2CH_2C_6H_5$ (cisz)	71,72 (71,70)	7,95 (7,97)	2,38 (2,26)
80	$C_6H_5CH_2-$	$(CH_3)_3CO_2CNH-$	H	4- $CO_2CH_2C_6H_5$ (cisz)	68,23 (68,27)	7,71 (7,69)	4,59 (4,55) ⁽²⁾
81	$C_6H_5CH_2-$	$CH_3S(CH_2)_2-$	H	4- $CO_2C_2H_5$ ⁽⁴⁾ (cisz)	66,24 (66,77)	8,24 (8,21)	3,22 (2,78)
82	$(CH_3)_3C-$	$C_6H_5CH_2O_2CCH_2-$	H	4- $CO_2C_2H_5$ (cisz)	68,51 (68,48)	8,38 (8,34)	2,50 (2,58)
83	$(CH_3)_3C-$	izoindolinon-2-il- metil	H	4- $CO_2CH_2C_6H_5$ (cisz)	R_f 0,8 (szilikagél; Et ₂ O)		
84	$(CH_3)_3C-$	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ C_6H_5CH_2NCH_2- \end{matrix}$	H	3- $CO_2C_2H_5$ ⁽⁴⁾ (cisz)	R_f 0,4 (szilikagél; Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ 1:9)		

A példa sorszáma	R	R ⁵	R ²	-CO ₂ R ⁴	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
					C	H	N
85	(CH ₃) ₃ C-	ciklohexil-metil-amino-metil	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	R _f 0,85 (szilikagél; CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ 1:9)		
86	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ OCH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	69,56 (69,43)	8,78 8,64	2,82 2,79
87	(CH ₃) ₃ C-	pirid-2-il-metil	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	70,60 (70,49)	8,20 7,91	4,92 4,95 ⁽³⁾
88	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	70,32 (70,29)	9,02 8,94	2,56 2,64
89	(CH ₃) ₃ C-	C ₂ H ₅ O(CH ₂) ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	70,22 (70,29)	8,93 8,94	2,69 2,64
90	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	67,82 (68,23)	8,53 8,68	2,47 2,57
91	(CH ₃) ₃ C-	pirazin-2-il-metil	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	68,51 (68,79)	7,85 7,94	7,66 7,52
92	(CH ₃) ₃ C-	CH ₂ -CH-CH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	72,13 (72,40)	8,65 8,71	3,18 2,81
93	(CH ₃) ₃ C-	1-benzil-2H-imidazol-4-il-metil	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	71,70 (71,67)	7,51 7,91	6,42 6,60 ⁽²⁾
94	(CH ₃) ₃ C-	piridin-4-il-metil	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	71,75 (72,23)	8,14 8,08	5,22 5,11
95	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	72,84 (73,05)	8,55 8,50	2,83 2,75
96	(CH ₃) ₃ C-	Br(CH ₂) ₄ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	62,81 (62,83)	7,76 7,82	2,26 2,36
97	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-} \end{array}$	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	72,74 (72,76)	8,30 8,20	2,49 2,42
98	(CH ₃) ₃ C-	1-ciklohexén-3-il	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	73,60 (73,71)	8,82 8,81	2,60 2,61
99	(CH ₃) ₃ C-	tetrahydrofuran-2-il-metil	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	70,10 (70,36)	8,94 8,77	2,56 2,56 ⁽¹⁾
100	C ₂ H ₅ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	66,69 (66,43)	8,67 8,28	2,78 2,66 ⁽⁵⁾
101	C ₂ H ₅ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	71,20 (71,30)	9,00 8,76	3,14 2,97
102	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	4-C ₂ H ₅ (cisz)	3-CO ₂ CH ₃ (cisz)	71,60 (71,72)	8,95 8,93	2,73 2,88

A példa sorszáma	R	R ⁵	R ²	-CO ₂ R ⁴	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
					C	H	N
103	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	5-CH ₃ (cisz)	3-CO ₂ CH ₃ (cisz)	71,29 (71,30)	8,39 8,76	2,90 2,97)
104	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	6-C ₂ H ₅ (cisz)	3-CO ₂ CH ₃ (cisz)	68,97 (68,96)	8,48 8,59	2,68 2,77 ⁽⁶⁾
105	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	6-CH ₃ (cisz)	3-CO ₂ CH ₃ (cisz)	68,80 (68,96)	8,50 8,48	2,84 2,87)
106	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	6-CH ₃ (cisz)	3-CO ₂ CH ₃ (cisz)	71,39 (71,30)	8,88 8,76	2,74 2,97)
107	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	6-CH ₃ H	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	73,51 (73,64)	8,06 8,14	2,82 2,60 ⁽¹⁾
108	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (cisz)	69,52 (69,87)	8,98 8,80	2,58 2,72)
109	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (cisz)	72,49 (72,11)	8,88 9,08	2,70 2,80)
110	CH ₃ CH ₂	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (cisz)	69,19 (69,77)	8,78 9,23	3,42 3,13)
111	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (cisz)	72,84 (73,05)	8,55 8,50	2,63 2,70)
112	CH ₃ CH ₂ -	-ciklohexén- -3-il	H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (cisz)	70,02 (70,04)	9,29 9,55	2,77 2,92 ⁽¹⁾
113	(CH ₃) ₃ C-	tetrahydro- furán-3-il	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	71,06 (70,56)	8,40 8,60	2,88 2,65)
114	(CH ₃) ₃ C-	3-(benzil-oxi- karbonil)-benzil	H	4-CO ₂ C ₅ H ₅ (cisz)	70,22 (70,17)	8,08 8,04	2,11 2,21 ⁽⁷⁾
115	(CH ₃) ₃ C-	3-(benzil-oxi)- benzil	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	75,40 (75,31)	8,18 7,86	2,07 2,14)
116	(CH ₃) ₃ C-	tetrahydro- furán-2-il	H	4-CO ₂ C ₅ H ₅ (cisz)	66,79 (67,06)	9,52 9,31	3,08 3,01)
117	(CH ₃) ₃ C-	1,4-dioxa-ciklo- heptán-6-il	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	62,98 (63,32)	8,67 8,87	2,97 2,71 ⁽¹⁾
118	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}- \end{array}$	H	4-CO ₂ C ₅ H ₅ (cisz)	67,01 (66,78)	9,84 9,70	2,98 3,00)
119	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	73,57 (73,94)	8,49 8,30	2,58 2,53 ⁽¹⁾
120	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O ₂ -CNH-	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	66,52 (66,15)	8,18 8,14	5,10 5,14)

A példa sorszáma	R	R ⁵	R ²	-CO ₂ R ⁴	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
					C	H	N
121	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_2 \end{array}$	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	69,46 (69,37)	9,22 9,11	5,14 5,03 ⁽³⁾
122	(CH ₃) ₃ C-	CH ₂ =CHCH ₂ -	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	68,94 (68,93)	9,55 9,49	3,16 3,22)
123	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ CH ₂ CO-	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	66,47 (66,49)	9,27 9,15	2,84 3,10)
124	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ - NCH ₂ -	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	73,38 (73,48)	8,87 8,67	4,42 4,68)
125	C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CHCH ₂ -	H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (cisz)	68,92 (68,93)	9,33 9,49	3,16 3,22)
126	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	R _f 0,5 (szilikagél, Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ 1:9)		
127	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O ₂ CNH-	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	66,06 (66,15)	8,20 8,14	4,92 5,14)
128	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	69,71 (69,45)	9,54 9,64	2,67 3,12)
129	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	2-OH (cisz)	4-CO ₂ CH ₃ (cisz)	64,59 (64,91)	7,88 7,88	3,19 2,79 ⁽⁵⁾
130	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	64,34 (64,57)	9,37 9,38	3,35 2,90)
131	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	H	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	67,55 (68,23)	8,71 8,68	2,73 2,57)
132	(CH ₃) ₃ C-	tetrahidrofuran- 3-il	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	65,73 (67,79)	9,12 8,34	2,75 2,95 ⁽²⁾
133	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	67,43 (67,08)	8,99 9,23	3,33 3,13)
134	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ CH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	71,08 (71,31)	8,67 8,76	2,88 2,97)
135	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ - OCH ₂ -	H	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	70,57 (70,52)	7,81 7,83	2,25 2,421)
136	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ - OCH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	66,73 (67,28)	8,35 8,37	2,59 2,71)
137	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	73,42 (73,64)	8,13 8,14	2,73 2,60 ⁽¹⁾
138	(CH ₃) ₃ C-	1-ciklohexén-3-il	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	68,18 (68,71)	9,06 8,89	3,28 3,34)

A példa sorszáma	R	R ⁵	R ²	-CO ₂ R ⁴	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
					C	H	N
139	(CH ₃) ₃ C-	ciklopropil-metil	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	R _f 0,73 (szilikagél; etil-acetát, toluol, 1:1)		
140	(CH ₃) ₃ C-	ciklopentil	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	R _f 0,89 (szilikagél; etil-acetát)		
141	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O- (CH ₂) ₄ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	69,89 (69,93)	9,22 9,24	2,88 2,47) ⁽²⁾
142	(CH ₃) ₃ C-	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	68,06 (68,23)	9,25 9,51	3,22 3,18) ⁽¹⁾
143	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	H	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (cisz)	71,56 (71,78)	8,34 8,55	2,64 2,70) ⁽²⁾
144	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	5-CH ₃ (cisz)	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	R _f 0,92 (szilikagél; etil-acetát)		
145	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	6-C ₂ H ₅ (cisz)	6-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	7,14 (70,73)	8,92 8,92	2,77 2,74) ⁽⁸⁾

146. példa

3-[-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(etil-tio-metil)-propionsav-terc-butil-észter

a) 2,58 g ciklopentán-karbonsavból a 15. példában ismertetett módon előállított ciklopentán-karbonsav-dilitio-dianion 100 ml tetrahidrofurával készült oldatához hozzáadunk 1,85 g cink-kloridot, az így kapott elegyet 30 percen át állni hagyjuk és ezután -78 °C-on 5,0 g 2-(bróm-metil)-propénkarbonsav-terc-butil-észtert adunk hozzá. A reakcióelegyet a korábbiakban ismertetett módon feldolgozzuk, majd a terméket a korábbiakban ismertetett módon tisztítjuk. Így 5,1 g (89%) mennyiségben olajként 3-(1-karboxi-ciklopentil)-2-metilén-propionsav-terc-butil-észtert kapunk.

Elemzési eredmények a C₁₄H₂₂O₄ képlet alapján:

számított: C% = 66,11, H% = 8,72;

talált: C% = 66,16, H% = 8,89.

b) A fenti a) lépésben kapott savból 4,96 g-ot a 75. példában ismertetett módon 4,06 g cisz-4-amino-ciklohexán-karbonsav-etil-észterrel kapcsolunk, amikor 6,2 g (78%) mennyiségben 3-[-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-metilén-propionsav-terc-butil-észtert kapunk.

Elemzési eredmények a C₂₃H₃₇NO₅ képlet alapján:

számított: C% = 67,78, H% = 9,15, N% = 3,44;

talált: C% = 67,94, H% = 9,35, N% = 3,54.

c) A fenti b) lépésben kapott vegületből 1,38 g-hoz (3,4 millimól) hozzáadunk 0,375 ml (5,1 millimól) tioetanolt és 7 csepp N-benzil-trimetil-ammónium-hidroxidot, majd az így kapott reakcióelegyet

nitrogén-atmoszférában tartjuk 5 napon át. Ezt követően a reakcióelegyet feloldjuk dietil-éterben, majd a kapott oldatot híg sósavoldattal, híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor kapott 1,09 g sárga olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként dietil-éter és diklór-metán elegyét használva. Így 0,51 g (32%) mennyiségben olajként a cím szerinti vegületet kapjuk.

Elemzési eredmények a C₂₅H₄₃NO₅S képlet alapján:

30 számított: C% = 63,93, H% = 9,23, N% = 2,98;

talált: C% = 64,23, H% = 9,14, N% = 2,98.

147. példa

3-[-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(etil-szulfonil-metil)-propionsav-terc-butil-észter

0 °C-on keverés közben 0,49 g (1,04 millimól) 3-[-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(etil-tio-metil)-propionsav-terc-butil-észter 25 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 0,36 g (2,09 millimól) 3-klór-perbenzoesavat, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, további 0,36 g 3-klór-perbenzoesavat adunk hozzá és a keverést 24 órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet 25 ml diklór-metánnal hígítjuk, egymás után híg vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluáló-

szerként dietil-éter és diklór-metán elegyét használva. Így 0,38 g (73%) mennyiségben kristályos csapadéként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{43}NO_7S$ képlet alapján:

számított: C% = 59,85, H% = 8,64, N% = 2,79;
talált: C% = 59,49, H% = 8,73, N% = 2,64.

148. példa

3-[1-[(cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-karboxi-etil)-propionsav-benzil-észter

3,72 g (6 millimól) 3-[1-[(cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-[2-(terc-butoxi-karbomil)-etil]-propionsav-benzil-észtert feloldunk 35 ml trifluor-ecetsavban, majd a kapott oldatot 0 °C-on 24 órán át állni hagyjuk. Ezt követően az oldatot jéghideg vízbe öntjük, majd a vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éter és hexán elegyből kristályosítjuk, 1,93 g mennyiségben fehér csapadékot kapva. Ezt azután dietil-éterből átkristályosítva 1,43 g (42%) mennyiségben 103–104 °C olvadáspontú fehér csapadék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{33}H_{41}NO_7$ képlet alapján:

számított: C% = 70,31, H% = 7,33, N% = 2,49;
talált: C% = 70,16, H% = 7,47, N% = 2,45.

149. példa

3-[1-[(cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-[2-(izopropil-karbamoil)-etil-propionsav-benzil-észter

5 Szobahőmérsékleten 0,41 g (0,73 millimól) 162. példa szerinti vegyület 20 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatához egymás után hozzáadunk 0,28 g (1,46 millimól) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot, 0,22 g (2,18 millimól) N-metil-morfolint és 0,10 g (0,74 millimól) 1-hidroxi-benzotriazilt, majd 10 percen át tartó keverést követően még 0,065 g (94 millimól) izopropil-amint adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet ezután nitrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd diklór-metánnal hígítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel, híg vizes sósavoldattal és híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal egymás után mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott 0,46 g olajat szilikagélén oszlopkromatografáljuk, eluálószerként diklór-metánt, illetve dietilén és diklór-metán elegyeit használva. Így 0,09 g (20%) mennyiségben olajként a cím szerinti vegyületet kapjuk. R_f értéke 0,65 szilikagélén, futtatószerként metanol és diklór-metán 1:9 térfogatarányú elegyét használva.

150–155. példák

A következő vegyületeket a 149. példában ismertetett módon állíthatjuk elő megfelelő aminokat használva. A kapott terméket gyanta formájában különítjük el.

(XXII) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R^{16}	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
		C	H	N
150	2,4-dimetoxi-benzil-amino	R_f 0,6 (szilikagél, Et_2O)		
151	$(CH_3)_2N-$	R_f 0,6 (szilikagél, Et_2O)		
152	CH_3NH-	70,65 (70,81)	7,66 7,69	4,83 4,86
153	ciklopentil-amino	72,17 (72,35)	8,10 7,99	4,61 4,44
154	(XXIII) általános képletű vegyület	70,25 (70,88)	7,89 7,93	4,19 4,24
155	tiazol-2-il-amino	66,67 (66,95)	6,86 6,71	6,31 6,51

156. példa

3-[1-[(*cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-ciklopentil]-2-(2-*karmaboil-etil*)-*propionsav-benzil-észter*

0,37 g (0,52 millimól) 164. példa szerinti vegyület 10 ml trifluor-ecetsavval készült oldatát szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd a kapott, erősen rózsaszín reakcióelegyet jéghideg vízbe öntjük és a vizes elegyet nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán és dietil-éter, illetve metanol és diklór-metán elegyét használva. Így 110 mg (38%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek R_f értéke 0,25 szilikagélen, futtatószerként etil-acetátot használva.

157. példa

3-[1-[(*cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-ciklopentil]-2-(*butanoil-amino*)-*propionsav-benzil-észter*

0 °C-on 0,71 g (1,2 millimól) 3-[1-[(*cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-ciklopentil]-2-(*terc-butoxi-karbonil-amino*)-*propionsav-benzil-észter* 50 ml dietil-éterrel készült oldatát gáz alakú hidrogén-kloriddal telítjük, majd a telített oldatot szobahőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk és ezután vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot feloldjuk 30 ml vízmentes diklór-metánban, majd az így kapott oldathoz 1 °C-on először 0,16 ml (5,9 millimól) trietil-amint, ezután pedig 0,18 ml (1,8 millimól) butanoil-kloridot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd további 0,18 ml (1,8 millimól) butanoil-kloridot adunk hozzá és a keverést 0,75 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet ezután egymás után híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 1N nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, dietil-éter és diklór-metán elegyével eluálva. Ezt követően preparatív vékonyréteg-kromatográfiával további tisztítást végzünk, futtatószerként 10 térfogat% metanolt tartalmazó diklór-metánt használva. Így 0,15 g (22%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek R_f értéke 0,7 szilikagélen, futtatószerként metanol és diklór-metán 1:9 térfogatarányú elegyét használva.

158. példa

3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-ciklopentil]-2-[2-(*metil-szulfonil*)-*etil*]-*propionsav-benzil-észter*

Szobahőmérsékleten 0,2 g 3-[1-[(*cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-ciklopentil]-2-[2-(*metil-tio*)-*etil*]-*propionsav-benzil-észter* 5 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 0,17 g 80 %-os 3-klór-perbenzoesavat, majd az így kapott reakcióelegyet 3 napon át keverjük és ezután csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot dietil-éter és

5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 0,2 g mennyiségben olaj formájában nyers terméket kapunk, amelyet azután szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:3 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,15 g mennyiségben olajként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

10 Elemzési eredmények a $C_{29}H_{41}NO_5S$ képlet alapján:

számított: C% = 60,74, H% = 7,83, N% = 2,53;
talált: C% = 60,20, H% = 7,60, N% = 2,48.

159. példa

3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-ciklopentil]-2-(*karboxi-metil*)-*propionsav-terc-butyl-észter*

3,50 g (6,45 millimól) 3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-ciklopentil]-2-(*benzil-oxi-karbonil-metil*)-*propionsav-terc-butyl-észter* 100 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát 200 mg 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten keverés közben 3,5 bar nyomáson hidrogénezzük. 36 óra elteltével a katalizátort kiszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. Így 2,8 g (96%) mennyiségben színtelen olajként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

30 Elemzési eredmények a $C_{24}H_{39}NO_7$ képlet alapján:

számított: C% = 63,55, H% = 8,67, N% = 3,09;
talált: C% = 63,28, H% = 8,70, N% = 3,20.

160. példa

3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-ciklopentil]-2-(*morfolino-karbonil-metil*)-*propionsav-terc-butyl-észter*

Szobahőmérsékleten 230 mg (2,65 millimól) morfolin, 845 mg (4,41 millimól) 1-[3-(*dimetil-amino*)-*propil*]-3-*etil-karbodiimid-hidrokloridsó*, 675 mg (4,41 millimól) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrát és 893 mg (8,84 millimól) trietil-amin 50 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 1,0 g (2,21 millimól) 3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-ciklopentil]-2-(*karboxi-metil*)-*propionsav-terc-butyl-észter*t, majd a kapott reakcióelegyet 4 napon át állni hagyjuk. Ezt követően az oldószert elpárologtatjuk, majd a maradékot 50 ml etil-acetáttal felvesszük. Az így kapott oldatot 50 ml 1N sósavoldattal, 50 ml vízzel és 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott narancsszínű olajat szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként dietil-étert, majd etil-acetátot használva. Így 790 mg (68%) mennyiségben, sárga színű hab formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

56 Elemzési eredmények a $C_{28}H_{46}N_2O_7$ képlet alapján:

számított: C% = 64,34, H% = 8,87, N% = 5,36;
talált: C% = 64,63, H% = 9,09, N% = 5,23.

161. példa

3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-[(*metoxi-metil*)-*karbamoil-metil*]-*propionsav-terc-butil-észter*

A 160. példában ismertetett módon járunk el, morfolin helyett 2-metoxi-etil-amint használva. Így 740 mg (66%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk halványsárga olaj formájában.

Elemzési eredmények a $C_{27}H_{46}N_2O_7$ képlet alapján:

számított: C% = 63,50, H% = 9,08, N% = 5,49;
talált: C% = 63,77, H% = 9,32, N% = 5,28.

162. példa

3-[1-[(*cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(2-*acetonil*)-*propionsav-terc-butil-észter*

400 mg (0,80 millimól) 3-[1-[(*cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(2-*propenil*)-*propionsav-terc-butil-észter* 0,7 ml víz és 5 ml dimetil-formamid elegyével készült oldatát 15 mg palládium-dikloriddal és 25 mg réz(II)-kloriddal 60 °C-on 18 órán át keverjük, miközben a reakcióelegyen levegőt buborékoltatunk át. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, 20 ml dietil-étert és 20 ml IN sósavoldatot adunk hozzá, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist további 20 ml dietil-éterrel extraháljuk, majd a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként dietil-éter és pentán 2:1 térfogatarányú elegyét használva. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, majd bepároljuk. Így 210 mg (51%) mennyiségben halványsárga olajként a cím szerinti vegyületet kapjuk. R_f értéke 0,2 szilikagélen, futtatószerként dietil-éter és hexán 2:1 arányú elegyét használva.

163. példa

3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(2-*acetonil*)-*propionsav-terc-butil-észter*

3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(2-*propenil*)-*propionsav*-*terc-butil-észter* a 162. példában ismertetett módon oxidálunk, amikor a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{41}NO_6$ képlet alapján:

számított: C% = 66,49, H% = 9,15, N% = 3,10;
talált: C% = 66,00, H% = 9,16, N% = 3,15.

164. példa

3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-[2-(*N-benzil*)-*amino-propil*]-*propionsav-terc-butil-észter*
(A és B diasztereomerek)

1,00 g (2,2 millimól) 3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(2-*acetonil*)-*propionsav-terc-butil-észter* 20 ml metanollal készült oldatához egymás után hozzáadunk 1,5 ml (13,8 millimól) benzil-amint, 0,8 ml 5N metanos hidrogén-klorid-oldatot, 0,14 g (2,2 millimól) nátrium-ciano-bór-

hidridet és 10 g 0,3 hm szemcseméretű molekulaszitát. Az így kapott fekete színű oldatot szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd további 0,23 g (3,7 millimól) nátrium-ciano-bór-hidridet adunk hozzá, és ezután a pH-értéket 7-re beállítjuk 5N metanos hidrogén-klorid-oldat és benzil-amin adagolásával. 16 óra elteltével az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot megosztjuk etil-acetát és 1 mólos vizes nátrium-karbonát-oldat között. A vizes fázist 50-50 ml etil-acetáttal négyszer extraháljuk nátrium-kloridot használva az emulziók diszpergálása céljából. A szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott 4 g narancsszínű olajat szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és hexán elegyeivel eluálva. Az eluálás eredményeképpen a cím szerinti kétféle diasztereomer képződik. Egyrészt 490 mg (41%) mennyiségben az A diasztereomert kapjuk, amelynek R_f értéke 0,41 szilikagélen, futtatószerként metanol és etil-acetát 5:95 térfogatarányú elegyét használva.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{50}N_2O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 70,81, H% = 9,29, N% = 5,16;
talált: C% = 70,52, H% = 9,52, N% = 5,62.

Másrészt 650 mg (54%) mennyiségben a B diasztereomert kapjuk, amelynek R_f -értéke 0,27 szilikagélen, futtatószerként metanol és etil-acetát 5:95 térfogatarányú elegyét használva.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{50}N_2O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 70,81, H% = 9,92, N% = 5,16;
talált: C% = 70,75, H% = 9,22, N% = 5,49.

165. példa

3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-[1-(*N-benzil*)-*amino-propil*]-*propionsav-terc-butil-észter*

A cím szerinti vegyület a 164. példában ismertetett módon 3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-*propionil*-*propionsav-terc-butil-észter*ből állítható elő olaj formájában.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{50}N_2O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 70,81, H% = 9,29, N% = 5,16;
talált: C% = 70,96, H% = 9,47, N% = 5,22.

166. példa

3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(*etil-amino-metil*)-*propionsav-terc-butil-észter*

Szobahőmérsékleten 3,38 g (6,2 millimól) 3-[1-[(*cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(*N-benzil-N-etil-amino-metil*)-*propionsav-terc-butil-észter* 70 ml etanollal készült oldatát 20 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládium-hidroxid-katalizátor jelenlétében 2 bar nyomáson 16 órán át hidrogénezzük, majd a katalizátort Arbocell márkanévű szűrőanyagból készült szűrőrétegen átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metanol és diklór-metán ele-

gyeit használva. Így 2,35 g (83%) mennyiségben olajként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{44}N_2O_5 \times 0,1$ CH_2Cl_2 képlet alapján:

számított: C% = 65,37, H% = 9,66, N% = 6,08;

talált: C% = 65,51, H% = 9,57, N% = 6,14.

167-171. példák

A 166. példában ismertett általános módszerrel a 167-169. példák vonatkozásában megfelelő N, N-benzil-aminokból indulva a következőkben felsorolt vegyületek állíthatók elő.

5

A példa sorszáma	R	R ⁵	-CO ₂ R ⁴	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
167	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ NH_2CHCH_2- \\ \text{A diasztereomer} \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	R _f 0,23 (szilikagél CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, NH ₄ OH, 90:10:1)		
168	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ NH_2CHCH_2- \\ \text{B diasztereomer} \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	R _f 0,20 (szilikagél CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, NH ₄ OH, 90:10:1)		
169	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} CH_2CH_3 \\ \\ NHC_2H_5- \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	R _f 0,41 + 0,39 (szilikagél CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, NH ₄ OH, 90:10:1)		
170	(CH ₃) ₃ C-	NH ₂ CH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	64,80 (65,08)	9,28 (9,50)	6,76 (6,60)
171	(CH ₃) ₃ C-	NH ₂ CH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	64,76 (65,06)	9,63 (9,50)	6,55 (6,60)

172. példa

3-[1-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-amino-propionsav-terc-butil-észter

8,11 g (15 millimól) 3-[1-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-propionsav-terc-butil-észter 320 ml 10 térfogat%-os vizes etanollal készült oldatát 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 2 bar nyomáson 4 órán át hidrogénezük, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 50-50 ml diklór-metánnal háromszor azeotróp desztillálásnak vetjük alá, majd szárítjuk. Így 6,86 g mennyiségben gyanta formájában a nyers cím szerinti vegyületet kapjuk. R_f-értéke 0,6 szilikagélen, futtatószerként metanol és diklór-metán 5:95 térfogatarányú elegyét használva.

173. példa

3-[1-[(cisz-3-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-amino-propionsav-terc-butil-észter

A 172. példában ismertetett módon 3-[1-[(cisz-3-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-propionsav-terc-butil-észtert hidrogénezve, a cím szerinti vegyület állítható elő gyanta formájában.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{38}N_2O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 64,36, H% = 9,33, N% = 6,82;

talált: C% = 64,75, H% = 9,35, N% = 6,36

174. példa

3-[1-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(fenil-szulfon-amido)-propionsav-terc-butil-észter

0 °C-on 0,605 g (1,48 millimól) 3-[1-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-amino-propionsav-terc-butil-észter 25 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 0,45 g (4,4 millimól) trietil-amint és 0,24 ml (1,84 millimól) fenil-szulfonil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet nitrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Ezt követően a diklór-metánt vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot 25 ml dietil-éterrel felvesszük. A kapott oldatot híg sósavoldattal, híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként dietil-éter és diklór-metán elegyét használva. Így a tiszta cím szerinti vegyületet kapjuk 0,60 g (74%) mennyiségben fehér hab formájában.

Elemzési eredmények a $C_{28}H_{42}N_2O_7S$ képlet alapján:

számított: C% = 61,06, H% = 7,69, N% = 5,09;

talált: C% = 61,38, H% = 7,85, N% = 5,06.

175–199. példák

A 174. példában ismertetett általános módszerrel kiindulási anyagként megfelelő aminokat és megfe-

lelő szulfonil-kloridokat használva egyrészt szulfonamid-azármazékokat, másrészt savkloridokat, izocianátokat, klór-hangyasav-észtereket vagy N-(aril-oxi-karbonil-oxi)-szukcinimideket használva a megfelelő amid-, karbamid-, alkoxi-karbonil-amino- vagy aralkoxi-karbonil-amino-származékok állíthatók elő. A termékek cisz-3- és cisz-4-ciklohexán-karbonsav-észterek.

(XXIV) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R	R ⁵	-CO ₂ R ⁴	Elkülönített forma	Elemzési eredmények (számított értékek zárójelben)		
					C	H	N
175	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ -CONH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	szilárd op. 122–126 °C	68,15 (68,15)	8,36 (8,39)	5,17 (5,30)
176	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ NHCONH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj	65,87 (66,27)	8,37 (8,34)	7,58 (7,73)
177	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -SO ₂ NH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj	57,65 (58,11)	8,60 (8,58)	5,30 (5,42)
178	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ -SO ₂ NH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	fehér szilárd op. 133–135 °C	61,59 (61,67)	7,94 (7,85)	4,69 (4,96)
179	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONCH}_2- \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj	67,51 (67,55)	8,55 (8,59)	5,02 (4,78)
180	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{2-furil-CONCH}_2 \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj	65,74 (65,91)	8,52 (8,48)	5,21 (5,13)
181	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{SO}_2\text{NCH}_2- \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj (0,5 H ₂ O)	57,67 (57,45)	8,48 (8,54)	5,17 (5,12)
182	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-CHCH}_2- \\ \text{A diasztereomer} \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	szilárd op. 89–90 °C	67,87 (67,55)	9,09 (8,59)	4,67 (4,58)
183	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-CHCH}_2 \\ \text{B diasztereomer} \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj (0,25 CH ₂ Cl ₂)	65,71 (65,68)	8,51 (8,37)	4,60 (4,61)
184	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{OCONH-CHCH}_2- \\ \text{A diasztereomer} \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	szilárd op. 122–124 °C	62,96 (63,50)	8,77 (9,08)	5,06 (5,49)
185	(CH ₃) ₃ C	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{OCONH-CHCH}_2- \\ \text{B diasztereomer} \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj	63,04 (63,50)	8,66 (9,08)	4,83 (5,49)

A példa sorszáma	R	R ⁵	-CO ₂ R ⁴	Elkülönített forma	Elemzési eredmények (számított értékek zárójelben)		
					C	H	N
186	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{CH}- \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj (0,08 C ₂ Cl ₂)	66,90 (66,91)	8,34 (8,52)	4,61 (4,72)
187	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CONHCH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	67,87 (68,15)	8,40 (8,39)	5,29 (5,30)
188	(CH ₃) ₃ C-	C ₃ CONHCH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj (0,3 H ₂ O)	63,56 (63,53)	9,03 (9,10)	6,15 (5,93)
189	(CH ₃) ₃ C-	(CH ₃ (CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	58,54 (58,84)	8,48 (8,74)	5,50 (5,28)
190	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ SO ₂ NHCH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	60,55 (61,68)	7,89 (7,85)	4,87 (4,96)
191	(CH ₃) ₃ C-	CF ₃ SO ₂ NH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	szilárd op. 111-113 °C	50,88 (50,91)	7,20 (6,87)	4,97 (5,16)
192	(CH ₃) ₃ C-	CF ₃ SO ₂ NHCH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	52,33 (51,79)	7,28 (7,06)	5,00 (5,03)
193	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ (CH ₂) ₂ SO ₂ NH-	3-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj	58,30 (58,11)	8,81 (8,58)	5,57 (5,42)
194	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ SO ₂ NHCH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab (0,5 H ₂ O)	60,62 (60,71)	7,98 (7,91)	4,96 (4,88)
195	(CH ₃) ₃ C-	2,4-dimetil-tiazol-5-il-szulfonil-amino-metil	3-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj (0,25 H ₂ O)	55,54 (55,65)	7,45 (7,59)	6,65 (6,95)
196	(CH ₃) ₃ C-	3,5-dimetil-izoxazol-4-il-szulfonil-amino-metil	3-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj (0,25 H ₂ O)	57,11 (57,17)	7,72 (7,80)	7,05 (7,14)
197	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CONHCH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj	67,52 (67,57)	8,35 (8,41)	5,27 (5,25)
198	(CH ₃) ₃ C-	4-metoxi-fenil-azulfonil-amino-metil	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	56,39 (56,82)	7,51 (7,42)	4,75 (4,91)
199	(CH ₃) ₃ C-		3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	60,77 (60,58)	7,72 (7,80)	4,87 (4,71)

200. példa

3-[1-[(*cisz*-4-benziloxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(4-hidroxi-butil)-propionsav-terc-butil-észter

Szobahőmérsékleten 1 g (2,48 millimól) 2-(4-benziloxi-butil)-3-(1-karboxi-ciklopentil)-propionsav-terc-butil-észter 35 ml etanollal készült oldatát 250 mg 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 3,45 bar nyomáson keverés közben hidrogénezzük, majd 3 óra elteltével a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot feloldjuk 40 ml diklór-metánban, majd a kapott oldathoz hozzáadunk

1,5 g (3,70 millimól) *cisz*-4-amino-ciklohexán-karbonsav-benzil-észter-*p*-toluol-szulfonátsót, 1,22 g (6,37 millimól) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodimid-hidrokloridsót, 0,97 g (6,34 millimól) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrátot és 1,28 g (12,65 millimól) trietil-amint. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 napon át állni hagyjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot 50 ml etil-acetátban feloldjuk. A kapott oldatot 50 ml vízzel, 50 ml 1N sósavoldattal, 50 ml vízzel és 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal egymás után mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen

kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és pentán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. A megfelelő frakciókat kombináljuk, majd bepároljuk. Így 912 mg (61%) mennyiségben halvány narancsszínű olajként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{31}H_{47}NO_6$ képlet alapján:

számított: C% = 70,05, H% = 9,08, N% = 2,59;
talált: C% = 70,29, H% = 8,94, N% = 2,64.

201. példa

3-[1-[(*cisz*-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-
karbamoil]-ciklopentil]-2-(4-pentanoil oxi
butil)-propionsav-terc-butil-észter

0,7 g (0,32 millimól) 3-[1-[(*cisz*-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(4-hidroxi-butil)-propionsav-terc-butil-észter 5 ml vízmentes piridinnel készült jéghideg oldatához keverés közben cseppenként hozzáadunk 0,2 ml (1,98 millimól) valeril-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át állni hagyjuk és ezután jeget adunk hozzá. A jeges elegy pH-értékét 2N sósav-oldattal 3-ra beállítjuk, majd az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott gyantát szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként növekvő térfogatarányokban dietil-étert tartalmazó hexánt használva. Így gyanta alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{36}H_{55}NO_7$ képlet alapján:

számított: C% = 70,44, H% = 9,03, N% = 2,28;
talált: C% = 70,06, H% = 8,91, N% = 2,58.

202. példa

3-[1-[(*cisz*-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-
karbamoil]-ciklopentil]-2-(4-azido-butil)-
propionsav-terc-butil-észter

1,4 g (8,86 millimól) tetrametil-guanidium-azid és 60 mg kálium-jodid 60 kloroformmal készült oldatához hozzáadunk 3,1 g (5,24 millimól) 3-[1-[(*cisz*-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(4-bróm-butil)-propionsav-terc-butil-észter,

majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 napon át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet 50-50 ml vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így 2,9 (100%) mennyiségben sárga olajként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{31}H_{46}N_4O_5$ képlet alapján:

10 számított: C% = 67,12, H% = 8,36, N% = 10,10;
talált: C% = 66,86, H% = 8,40, N% = 9,85.

203. példa

3-[1-[(*cisz*-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-
ciklopentil]-2-(2-metoxi-etil)-propionsav

15 Szobahőmérsékleten 1,08 g 3-[1-[(*cisz*-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etil)-propionsav-benzil-észter 30 ml vízmentes etanol és 20 ml víz elegyével készült oldatát 200 mg 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 2 órán át hidrogénezünk 2 bar nyomáson. Ezt követően a katalizátort kiszűrjük, majd a reakcióelegyet Avicell márkanevű szűrőanyagból készült rövid oszlopon átszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot felvesszük 4 ml 1N nátrium-hidroxi-oldattal, majd a kapott oldatot dietil-éterrel mossuk, 2N sósavoldattal megsavanyítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 620 mg (83%) mennyiségben fehér hab alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk. $R_f = 0,45^{(3)}$

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{31}NO_6 \times 0,05$ $CH_2Cl_2 \times 0,5 H_2O$ képlet alapján:

35 számított: C% = 59,89, H% = 8,46, N% = 3,67;
talált: C% = 60,07, H% = 7,64, N% = 4,07.

204-217. példák

A 217. példában ismertetett módszerrel megfelelő 40 dibenzil-észterekből kiindulva a következő vegyületek állíthatók elő.

(XXV) általános képletű vegyület

A példa sorszáma	R ⁵	Elkülönített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
204	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	hab $R_f = 10,7^{(3)}$	64,26 (64,56)	8,92 8,84	3,84 3,96
205	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	hab (0,1 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅ , 0,7 CH ₂ Cl ₂) $R_f = 10,5^{(3)}$	68,23 (68,33)	8,02 7,95	3,16 3,26
206	2-(piridin-2-il)-etil	hab (1,16 H ₂ O) $R_f = 10,2^{(3)}$	63,44 (63,18)	7,83 7,85	5,80 6,40

A példa sorszáma	R ⁵	Elkülönített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
207	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ (\text{CH}_3)_3\text{CO}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	hab R _f = 10,25 ⁽¹³⁾ (0,75 H ₂ O)	60,82 (60,97)	8,66 (8,57)	3,16 (3,09)
208	(CH ₃) ₂ CHNHCO(CO ₂	hab R _f = 10,6 ⁽¹³⁾ (0,75 H ₂ O)	60,38 (60,32)	8,55 (8,63)	5,84 (6,40)
209	(CH ₃) ₂ NCO(CH ₂) ₂ -	hab R _f = 10,25 ⁽³⁾ (1,25 H ₂ O)	58,27 (58,25)	8,65 (8,50)	5,90 (6,47)
210	CH ₃ NHCO(CH ₂) ₂ -	hab R _f = 10,15 ⁽³⁾ (0,75 H ₂ O)	58,85 (58,59)	8,17 (8,23)	6,29 (6,83)
211	H ₂ NCO(CH ₂) ₂ -	hab R _f = 10,1 ⁽³⁾ (1,5 H ₂ O)	56,26 (55,73)	8,08 (8,12)	6,19 (6,84)
212	C ₆ H ₅ CONH-	szilárd o.p. 208–9 °C	64,25 (64,17)	7,49 (7,02)	6,00 (6,51)
213	CF ₃ CONH-	szilárd o.p. 136 °C (bomlik) (0,75 H ₂ O)	49,68 (49,60)	6,41 (6,13)	6,13 (6,43)
214	CH ₃ (CH ₂) ₂ CONH-	szilárd R _f = 10,2 ⁽³⁾ (0,25 H ₂ O)	59,77 (59,90)	8,17 (8,17)	6,77 (6,99)
215	ciklopentil-amino-karbonil-etil	hab R _f = 10,1 ⁽³⁾ (0,5 H ₂ O)	62,98 (62,72)	8,63 (8,55)	5,77 (6,10)
216	(XXIII) képletű csoporttal helyettesített karbonil-etil	hab R _f = 10,1 ⁽³⁾ (0,25 H ₂ O)	61,65 (61,90)	8,24 (8,42)	5,33 (5,77)
217	HO ₂ C(CH ₂) ₂ -	hab R _f = 10,25 ⁽³⁾ (0,25 H ₂ O)	58,91 (58,83)	8,06 (7,67)	3,32 (3,61)

218–221. példák

A 203. példában ismertetett általános módszerrel

megfelelő mono- vagy dibenzil-észterekből a következő vegyületek állíthatók elő.

(XXVII) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R	R ⁵	-CO ₂ R ⁴	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)			R _f
				C	H	N	
218	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	4-CO ₂ C	64,54 (64,56)	8,83 (8,84)	3,93 (3,96)	0,35 (3)
219	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅ -	65,88 (66,11)	9,36 (9,25)	3,46 (3,96)	

(XXVIII) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R ⁵	R ²	CO ₂ R ⁴	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
220	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	5-CH ₃ cisz	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	R _f 0,8 (szilikagél, etil-acetát)		
221	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	6-CH ₂ H ₅ (cisz)	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (cisz)	R _f 0,67 (szilikagél, etil-acetát)		

222. példa

3-[1-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-[3-(N-metil-karbamoil)-fenil-metil]-propionsav-terc-butil-észter

370 mg (0,60 millimól) 3-[1-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil-metil]-propionsav-terc-butil-észter 30 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát 50 mg 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében keverés közben 3,45 bar nyomáson 5 órán át hidrogénezzük, majd további 50 mg katalizátort adunk a reakcióegyhez és a hidrogénezést 48 órán át folytatjuk. Ezt követően a katalizátort kiszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A kapott sárga olajat szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metanol és etil-acetát 1:4 és 1:1 térfogatarányok között változó összetételű elegyeit használva. A kapott 240 mg színtelen olajat hozzáadjuk 170 mg (0,91 millimól) 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidroklorid, 140 mg (0,91 millimól) 1-hidroxi-benzotriazol, 182 mg (1,80 millimól) trietil-amin és 31 mg (0,45 millimól) metil-amin-hidroklorid 20 ml vízmentes metilén-kloriddal készült oldatához, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 napon át keverjük. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot etil-acetát és víz között megosztjuk. A vizes fázist 2N sósavoldattal megsavanyítjuk, majd elválasztjuk és háromszor etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves frakciókat egymás után telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott sárga olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és pentán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül metilén-kloriddal végzett azeot-

róp desztillálás után 200 mg (80%) mennyiségben színtelen olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a C₃₁H₄₆N₂O₆ × 1/8 CH₂Cl₂ képlet alapján:

számított: C% = 67,57, H% = 8,42, N% = 5,06;
talált: C% = 67,58, H% = 8,80, N% = 5,22.

223. példa

3-[1-[(cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(metoxi-metil)-propionsav

0 °C-on 5 ml vízmentes trifluor-ecetsavban feloldunk 483 mg (0,96 millimól) 3-[1-[(cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(metoxi-metil)-propionsav-terc-butil-észtert, majd 18 óra elteltével az oldószert elpárologtatjuk és a visszamaradt olajat 20–20 ml diklór-metánnal négyszer azeotrop desztillálásnak vetjük alá. Ezután az olajat felvesszük 50 ml diklór-metánnal, majd a kapott oldatot 50–50 ml vízzel hétszer mossuk, míg a mosófolyadék semleges kémhatású lesz. A szerves oldatot ezután elpárologtatjuk. Így 415 mg (97%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a C₂₅H₃₅NO₆ × 0,75 H₂O képlet alapján:

számított: C% = 65,41, H% = 8,01, N% = 3,05;
talált: C% = 65,07, H% = 7,66, N% = 3,05.

224–295. példák

A 223. példában ismertetett általános módszerrel R¹³ helyén terc-butil-csoportot tartalmazó megfelelő (V) általános képletű észterekből kiindulva a következő vegyületek állíthatók elő. Ezek a vegyületek cisz-3- és cisz-4-ciklohexán-karbonsav-észterek.

(XXVII) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R ⁵	-CO ₂ R ⁴	Ektionított forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
224	CH ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	olaj	68,72 (68,47)	8,23 8,30	2,86 2,96
225	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	olaj (0,75 H ₂ O)	66,61 (66,57)	8,22 8,38	2,88 2,88

A példa sorszáma	R ⁵	-CO ₂ R ⁴	Ektildított forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
226	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	(0,25 H ₂ O)	R _f = 0,21 ⁽¹⁵⁾ 0,26 ⁽¹¹⁾ 65,69 8,10 2,79 (65,63 8,06 2,83) 0,60 ⁽²⁾ és 0,15 ⁽⁹⁾		
227	piridin-2-il-metil	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	gyanta	R _f 0,7 (szilikagél; CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 90:10:1)		
228	piridin-2-il-metil	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	gyanta	R _f 0,7 (szilikagél; CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 90:10:1)		
229	CH ₂ -CH-CH ₂ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	gyanta	R _f 0,7 (szilikagél; CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅)		
230	CH ₃ COCH ₂ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	gyanta	R _f 0,7 (szilikagél; CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, 95:5)		
231	1-benzil-2H-imidazol-4-il-metil	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	gyanta	R _f 0,7 (szilikagél; CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 90:10:1)		
232	piridin-4-il-metil	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	gyanta	R _f 0,7 (szilikagél; CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 90:10:1)		
233	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	szilárd op. 126-128 °C	71,38 7,83 3,05 (71,49 7,78 3,09)		
234	1-ciklohexén-3-il	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	gyanta	72,03 8,29 2,81 (72,32 8,16 2,91)		
235	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-} \end{array}$	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	olaj	71,29 7,69 2,64 (71,38 7,54 2,69)		
236	tetrahydrofuran-2-il-metil	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	olaj (0,2 H ₂ O)	68,78 7,96 2,86 (68,74 8,12 2,86)		
237	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{-} \end{array}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab (trifluor-acetátsó)	60,04 7,31 4,94 (59,37 7,04 4,78)		
238	N-ciklohexil-N-metil-amino-metil	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	olaj (hidrokloridsó)	R _f 0,25 (szilikagél; CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 1:9)		
239	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	R _f 0,15 (szilikagél; CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 95:5:0,5)		
240	morfolino-karbonil-metil	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	R _f 0,10 (szilikagél; CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅)		
241	izindolin-2-il-metil	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	R _f 0,5 (szilikagél; CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 1:9)		
242	CF ₃ CO ₂ (CH ₂) ₄ - ⁽¹⁾	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	hab	60,96 6,79 2,36 (61,15 6,72 2,46)		

A példa sorszáma	R ⁵	-CO ₂ R ⁴	Eklónított forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
243	C ₆ H ₅ CH ₂ OCONH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	R _f 0,5 (szilikagél; CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 10:90)		
244	C ₆ H ₅ SO ₂ NH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	szilárd op. 175-177 °C	58,16 (58,28)	6,98 (6,93)	5,60 (5,67)
245	C ₆ H ₅ CH ₂ CONH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	R _f 0,45 (szilikagél; CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 10:90)		
246	C ₆ H ₅ CH ₂ CONH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	R _f 0,3 (szilikagél; CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 10:90)		
247	CH ₃ (CH ₂) ₂ SO ₂ NH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	szilárd op. 159-162 °C	55,02 (54,76)	8,13 (7,88)	5,89 (6,08)
248	C ₆ H ₅ CH ₂ SO ₂ NH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	fehér csapadék op. 161-164 °C	59,12 (59,03)	7,13 (7,13)	5,69 (5,51)
249	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONCH}_2- \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj (0,1 CH ₂ Cl ₂)	64,30 (64,82)	8,02 (7,89)	5,10 (5,20)
250	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{2-fenil-CONCH}_2- \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	R _f 0,4 (szilikagél; CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 10:90)		
251	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{SO}_2\text{NCH}_2 \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	R _f 0,45 (szilikagél; CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 10:90)		
252	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-CHCH}_2- \\ \text{A diasztereomer} \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj (1,0 H ₂ O)	63,44 (63,48)	7,79 (8,08)	4,47 (5,11)
253	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-CHCH}_2- \\ \text{B diasztereomer} \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	gyanta (0,75 H ₂ O)	64,29 (64,00)	7,79 (8,06)	4,62 (5,15)
254	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{OCONH-CHCH}_2- \\ \text{A diasztereomer} \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	60,94 60,77	8,49 8,43	5,97 6,17
255	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{OCONH-CHCH}_2- \\ \text{B diasztereomer} \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	R _f 0,5 (szilikagél; CH ₃ OH:CH ₂ Cl ₂ , 5:95)		
256	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-CH-} \end{array}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	65,25 (65,63)	7,40 (7,98)	4,77 (5,28)
257	C ₆ H ₅ CONHCH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	szilárd op. 167-187 °C	66,08 (66,08)	7,77 (7,68)	5,73 (5,93)
258	CH ₃ CONHCH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	61,71 (61,44)	8,57 (8,35)	6,73 (6,83)

A példa sorszáma	R ⁵	-CO ₂ R ⁴	Ektílnített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
259	CH ₃ (CH ₂) ₂ SO ₂ - -NHCH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab (0,5 H ₂ O)	54,66 (54,64)	8,03 8,13	5,73 5,79
260	C ₆ H ₅ SO ₂ NHCH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	hab (1,0 H ₂ O)	57,16 (57,02)	6,98 7,27	5,34 5,31
261	CH ₃ CH ₂ SO ₂ CH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	gyanta	56,61 (56,60)	8,13 7,92	2,87 3,14
262	NH ₂ CH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj	CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H, 80:20:1)		
263	CF ₃ SO ₂ NH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	szilárd op. 117 °C	46,77 (46,90)	6,36 6,01	5,56 5,76
264	CF ₃ SO ₂ NHCH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	szilárd op. 176-177 °C	47,62 (47,99)	5,96 6,24	5,59 5,60
265	CH ₃ (CH ₂)SO ₂ NH-	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	54,22 (54,76)	7,94 7,88	5,93 6,08
266	C ₆ H ₅ SO ₂ NHCH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab (0,25 H ₂ O)	58,73 (58,51)	6,89 7,17	5,50 5,46
267	2,4-dimetil-tiazol- 5-il-szulfonil- amino-metil	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	53,08 (53,02)	6,96 6,86	7,60 7,73
268	3,5-dimetil-izoxazol- 4-il-szulfonil- amino-metil	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	54,43 (54,63)	7,06 7,07	8,44 7,96
269	C ₆ H ₅ CONHCH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab (0,375 H ₂ O)	65,02 (65,14)	7,67 7,67	5,43 5,84
270	tiofén-2-il-szulfonil- amino-metil	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab (0,375 H ₂ O)	52,91 (52,97)	6,39 6,72	5,28 5,39
271	4-metoxi-fenil- szulfonil-amino- metil	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	58,24 (57,97)	7,08 7,11	5,22 5,20
272	CH ₃ CH-CHCH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	66,18 (66,38)	8,67 8,99	3,66 3,52
273	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	62,19 (61,80)	9,00 8,72	3,32 3,28
274	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	hab	67,55 (68,23)	8,71 8,68	2,73 2,57
275	tetrahydrofuran- 3-il	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	64,07 (64,52)	8,77 8,62	3,79 3,42
276	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab (0,5 H ₂ O)	65,80 (65,97)	8,35 8,56	3,80 3,50

A példa sorszáma	R ⁵	-CO ₂ R ⁴	Eklónított forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
277	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	üveges (0,6 H ₂ O)	69,86 (69,83)	7,55 7,86	3,25 3,02)
278	1-ciklohexén-3-il	3-CO ₂ C ₂ H ₅	hab	68,00 (6871)	8,89 8,89	3,34 3,34)
279	ciklopentil	3-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj	67,25 (67,78)	9,01 9,15	3,27 3,43)
280	C ₆ H ₅ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj	R _f 0,18 (szilikagél; CH ₂ Cl ₂ , éter, 1:1)		
281	CH ₂ ≡CH-CH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	olaj	R _f 0,50 ⁽¹³⁾ 66,08 8,76 3,56 (66,46 8,76 3,69)		
282	tetrahydrofuran-3-il	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	gyanta	68,05 (68,76)	7,56 7,91	3,08 2,97)
283	3-(metil-amino-karbonil)-benzil	4-CO ₂ C ₂ H ₅	0,125 CH ₂ Cl ₂	65,76 (65,52)	8,07 7,75	5,62 5,64)
284	tetrahydrofuran-2-il	4-CO ₂ C ₂ H ₅	gyanta	közvetlenül felhasználásra kerül a 325. példában		
285	1,4-dioxa-cikloheptán-6-il	4-CO ₂ C ₂ H ₅	gyanta	R _f 0,6 (szilikagél; CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 80:20:1)		
286	CH ₃ OCH ₂ CH- CH ₃	4-CO ₂ C ₂ H ₅	gyanta	R _f 0,65 (szilikagél; CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 90:10:1)		
287	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO ₂ (CH ₂) ₄ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	(0,25 H ₂ O)	68,35 (68,35)	8,81 8,51	2,70 2,49)
288	C ₆ H ₅ CH ₂	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	gyanta	R _f 0,5 (szilikagél; dietil-észter)		
289	ciklopropil-metil	3-CO ₂ C ₂ H ₅	gyanta	66,70 (67,14)	9,08 8,96	3,41 3,56)

(1) 199. példa szerinti észtert használva

(XXIX) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R ⁵	R	Elkülönített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
290	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	gyanta (0,5 H ₂ O)	66,53 (66,60)	8,03 8,38	2,98 2,99
291	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	(0,5 H ₂ O)	69,13 (69,00)	8,37 8,46	2,86 3,10
292	CH ₂ C≡CHCH ₂ -	C ₂ H ₅ -	gyanta	66,87 (67,49)	8,75 8,49	3,56 3,58
293	CH ₃ C≡CCH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	szilárd op. 107-10 °C (0,5 H ₂ O)	70,28 (70,10)	7,74 7,85	3,03 3,03
294	CH ₃ C≡CCH ₂ -	C ₂ H ₅ -	szilárd op. 111-113 °C	66,20 (66,46)	8,78 8,76	3,49 3,69
295	ciklohexén-3-il	C ₂ H ₅ -	hab (0,75 H ₂ O)	66,62 (66,56)	8,87 8,96	3,32 3,23

296. példa

3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(metoxi-metil)-propionsav

390 mg (0,88 millimól) 3-[1-[(cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(metoxi-metil)-propionsav 25 ml tetrahydrofuran és 10 ml víz elegyével készült oldatát 100 mg 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 3,45 bar nyomáson 3,5 órán át hidrogénezzük, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A kapott sárga színű gyantát felvesszük 50 ml etil-acetáttal, majd az így kapott oldatot 20-20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal háromszor extraháljuk. A vizes fázist elválasztjuk, 2N sósavoldattal meg-savanyítjuk és 50-50 ml etil-acetáttal kétszer extrahál-

juk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot diklór-metánnal azeotrop desztillálásnak vetjük alá. Így 264 mg (85%) mennyiségben színtelen hab formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

30 Elemzési eredmények a C₁₈H₂₉NO₆ × 0,15 CH₂Cl₂ képlet alapján:

számított: C% = 59,21, H% = 8,02, N% = 3,80;

talált: C% = 59,02, H% = 7,89, N% = 3,73.

40 R_f=0,5⁽³⁾

297-302. példák

45 A 296. példában ismertetett módon megfelelő észterekből kiindulva állíthatók elő a következő, cisz-3-és cisz-4-ciklohexán-karbonsav-származékok.

(XXX) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R ⁵	-CO ₂ H	Elkülönített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
297	tetrahydrofuran-2-il-metil	4-CO ₂ H	R _f =0,45 ⁽³⁾ hab (0,25 H ₂ O)	62,99 (63,05)	8,53 8,44	3,44 3,50
298	N-ciklohexil-N-metil-amino-metil	3-CO ₂ H	hab (hidroklorid) R _f =0,5 ⁽¹⁴⁾	61,37 (60,94)	8,92 8,74	5,94 5,91
299	izindolinon-2-il-metil	4-CO ₂ H	hab (1,25 H ₂ O) R _f =0,2 ⁽³⁾	62,68 (62,68)	7,21 7,26	5,34 5,84
300	CH ₃ O(CH ₂) ₂ - -OCH ₂ -	3-CO ₂ H	hab (0,5 H ₂ O) R _f =0,66 ⁽¹⁰⁾	59,05 (58,80)	8,33 8,39	3,51 3,43

A példa sorszáma	R ⁵	-CO ₂ H	Elkülönített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
301	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO ₂ - -(CH ₂) ₄ -	4-CO ₂ H	hab R _f =0,6 ⁽³⁾	64,59 (64,20)	8,50 8,84	3,05 3,00
302	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CO ₂ H	szilárd op. 164–165°C (0,75 H ₂ O) R _f =0,8 ⁽³⁾	66,61 (66,56)	7,56 7,90	3,57 3,38

303. példa

3-[1-[(*cisz*-4-*etoxi*-*karbonil*-*ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-*ciklohexil*-*propionsav*

185 mg (0,441 millimól) 3-[1-[(*cisz*-4-*etoxi*-*karbonil*-*ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(*ciklohex*-2-*enil*)-*propionsav* 50 ml vízmentes etanollal készült oldatát 3,45 bar nyomáson 10 mg 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így 180 mg (97%) mennyiségben szintelen gyanta formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a C₂₄H₃₉NO₅ × H₂O képlet alapján:

számított: C% = 65,57, H% = 9,39, N% = 3,18;

talált: C% = 65,56, H% = 9,05, N% = 3,31.

304. példa

3-[1-[(*cisz*-4-*karboxi*-*ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(2-*etoxi*-*etil*)-*propionsav*

225 mg (0,476 millimól) 3-[1-[(*cisz*-4-*benzil*-*oxi*-*karbonil*-*ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(2-

etoxi-*etil*)-*propionsav* 20 ml 1,4-*dioxán*, 4 ml *etanol* és 6 ml víz elegyével készült oldatához hozzáadunk 2,4 ml 1N nátrium-*hidroxid*-oldatot (2,4 millimól), majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyet térfogatának felére bepároljuk, majd 20 ml vízzel hígítjuk és *dietyl*-*éter*rel mossuk. A vizes fázist elválasztjuk, 2N sósavdattal megsavanyítjuk és 20–20 ml *etil*-*acetáttal* háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot *magnézium*-*sulfát* fölött szárítjuk és bepároljuk. Így 161 mg (88%) mennyiségben szintelen hab formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

15

20

25

R_f=0,55 (3)

Elemzési eredmények a C₂₀H₃₃NO₆ × 0,2 H₂O képlet alapján:

számított: C% = 62,06, H% = 8,69, N% = 3,62;

talált: C% = 61,89, H% = 8,29, N% = 3,62.

30

305–362. példák

A 304. példában ismertetett módon a következő vegyületek állíthatók elő megfelelő észterekből kiindulva.

(XXXI) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R ⁵	Elkülönített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
305	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	hab (0,3 H ₂ O) R _f =0,41 ⁽³⁾	61,78 (61,77)	8,50 8,71	3,51 3,60
306	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	fehér csapadék op. 117–9°C	60,23 (60,13)	8,46 8,33	3,31 3,51
307	<i>piridin</i> -2- <i>il</i> - <i>metil</i>	hab (0,75 H ₂ O) R _f =0,2 ⁽³⁾	63,43 (63,52)	7,32 7,63	6,47 6,74
308	<i>pirazin</i> -2- <i>il</i> - <i>metil</i>	hab (0,7 H ₂ O) R _f =0,15 ⁽³⁾	60,90 (60,70)	7,51 7,36	10,30 10,11
309	CH ₂ =CH-CH ₂ -	hab (0,25 H ₂ O) R _f =0,2 ⁽¹¹⁾	64,14 (64,11)	8,52 8,35	4,13 3,94
310	CH ₃ COCH ₂ -	hab (0,12 CH ₂ Cl ₂) R _f =0,6 ⁽³⁾	60,77 (60,81)	7,99 7,81	3,31 3,71

A példa sorszáma	R ⁵	Elkülönített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
311	1-benzil-2H-imidazol-4-il-metil	hab (3 H ₂ O) R _f =0,45 ⁽¹⁰⁾	60,71 (60,54)	6,65 7,72	7,88 7,85)
312	piridin-4-il-metil	hab (0,5 H ₂ O)(0,3 CH ₂ Cl ₂) R _f =0,41 ⁽¹⁰⁾	60,67 (60,99)	7,05 7,26	6,33 6,37)
313	CH ₃ C≡C-CH ₂ -	szilárd op. 196-8 °C	65,98 (66,09)	8,13 8,04	3,98 3,85)
314	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-} \end{array}$	szilárd op. 167-8 °C R _f =0,45 ⁽¹²⁾	66,75 (66,80)	7,77 7,71	3,10 3,25)
315	$\begin{array}{c} \text{CHC}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-} \end{array}$	hab (0,5 H ₂ O) R _f =0,2 ⁽³⁾	66,65 (66,20)	7,97 8,22	7,09 6,18)
316	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	hab (0,5 H ₂ O 0,1 CH ₂ Cl ₂) R _f =0,25 ⁽¹³⁾	57,38 (57,08)	8,15 7,99	5,94 6,31)
317	morfolino-karbonil-metil	hab (0,3 CH ₂ Cl ₂) R _f =0,4 ⁽³⁾	58,05 (57,73)	8,04 7,51	5,60 6,04)
318	CH ₃ SO ₂ (CH ₂) ₂ -	hab (1,5 H ₂ O) R _f =0,2 ⁽¹³⁾	51,37 (51,34)	7,55 7,21	2,72 3,15)
319	HO(CH ₂) ₄ -(1)	hab (0,5 H ₂ O) R _f =0,54 ⁽³⁾	61,05 (61,20)	8,57 8,73	3,46 3,57)
320	C ₆ H ₅ CH ₂ OCONH-	fehér csapadék op. 158-162 °C (0,1 CH ₂ Cl ₂ , 0,25 H ₂ O) R _f =0,54 ⁽³⁾	61,16 (61,13)	7,07 6,96	5,87 5,92)
321	C ₆ H ₅ SO ₂ NH-	fehér csapadék op. 158-162 °C (0,1 CH ₂ Cl ₂ , 0,25 H ₂ O) R _f =0,54 ⁽³⁾	56,86 (56,63)	6,50 6,48	5,99 6,01)
322	C ₆ H ₅ CH ₂ CONH-	fehér csapadék op. 177-180 °C R _f =0,3 ⁽³⁾	65,22 (64,84)	7,38 7,26	6,21 6,30)
323	C ₆ H ₅ CH ₂ NHCONH-	fehér csapadék op. 176-180 °C (1,25 H ₂ O) R _f =0,5 ⁽³⁾	59,98 (59,80)	7,18 7,42	8,55 8,72)
324	CH ₃ (CH ₂) ₂ SO ₂ NH-	fehér csapadék R _f =0,62 ⁽²⁾	52,49 (52,76)	7,57 7,46	6,29 6,48)
325	C ₆ H ₅ CH ₂ SO ₂ NH-	fehér csapadék op. 187-191 °C R _f =0,54 ⁽¹⁰⁾	57,27 (57,48)	6,94 6,71	5,66 5,83)

A példa sorszáma	R ⁵	Elkülönített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
326	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONCH}_2- \end{array}$	hab R _f =0,6 ⁽³⁾	64,48 (64,52)	7,65 7,62	5,49 5,58)
327	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{2-furil-CONCH}_2 \end{array}$	R _f =0,5 ⁽³⁾ hab (0,25 CH ₂ Cl ₂)	61,48 (61,24)	7,31 7,30	5,98 5,92)
328	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{SO}_2\text{NCH}_2- \end{array}$	R _f =0,25 ⁽³⁾ hab (0,2 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅)	53,40 (53,79)	7,69 7,67	5,86 6,27)
329	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-CHCH}_2- \\ \text{A diasztereomer} \end{array}$	R _f =0,25 ⁽³⁾ hab (0,1 CH ₂ Cl ₂ 0,5 H ₂ O)	62,69 (62,58)	7,58 7,60	5,11 5,39)
330	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-CHCH}_2- \\ \text{B diasztereomer} \end{array}$	R _f =0,5 ⁽³⁾ hab (0,6 H ₂ O)	62,88 (63,16)	7,45 7,70	5,26 5,46)
331	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{OCONH-CHCH}_2- \\ \text{A diasztereomer} \end{array}$	hab (0,25 CH ₂ Cl ₂) R _f =0,31 ⁽³⁾	57,06 (57,00)	8,23 7,77	5,81 6,26)
332	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{OCONH-CHCH}_2- \\ \text{B diasztereomer} \end{array}$	hab (0,25 CH ₂ Cl ₂) R _f =0,44 ⁽³⁾	57,09 (57,00)	7,89 7,77	6,16 6,26)
333	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-CH-} \end{array}$	R _f =0,1 ⁽³⁾ hab (0,1 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅ , 1,0 H ₂ O)	62,48 (62,16)	7,56 7,77	5,06 5,29)
334	C ₆ H ₅ CONHCH ₂ -	szilárd, op. 89–93 °C (0,16 CH ₂ Cl ₂ 0,08 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅ 0,4 H ₂ O) R _f =0,65 ⁽³⁾	62,05 (62,18)	7,38 7,20	6,85 5,92)
335	CH ₃ CONCHCH ₂ -	szilárd, op. 51–53 °C (0,16 CH ₂ Cl ₂ 0,5 CH ₃ CO ₂ H)	57,17 (57,34)	8,24 7,71	6,98 6,61)
336	CH ₃ (CH ₂)SO ₂ NHCH ₂ -	hab (0,1 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅ 0,5 H ₂ O) R _f =0,6 ⁽³⁾	52,73 (52,76)	8,01 7,77	6,13 6,03)
337	C ₆ H ₃ SO ₂ NHCH ₂ -	hab (1,0 H ₂ O) R _f =0,5 ⁽³⁾	55,70 (55,41)	6,77 6,87	5,51 5,62)
338	CH ₃ CH ₂ SO ₂ CH ₂ -	hab (0,2 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅) R _f =0,1 ⁽¹³⁾ , 0,25 ⁽³⁾	54,44 (54,65)	7,68 7,55	3,14 3,22)

A példa sorszáma	R ⁵	Elkülönített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
339	CF ₃ SO ₂ NH-	hab (0,375 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅) R _f =0,4 ⁽¹³⁾ , 0,25 ⁽³⁾	45,78 (45,69)	6,15 5,96	5,58 5,76
340	tetrahidrofurán-3-il	hab R _f =0,81 ⁽¹⁰⁾ 0,5 ⁽³⁾	62,59 (62,97)	8,01 8,19	3,71 3,62
341	3-(metil-amino-karbonil)-benzil	hab R _f =0,3 ⁽³⁾ 0,31 ⁽³⁾	63,17 (63,21)	7,31 7,25	5,47 5,84
342	tetrahidrofurán-2-il	hab R _f =0,3 ⁽¹³⁾ 0,44 ⁽³⁾ (0,25 CH ₃ CO ₂ H)	61,90 (62,10)	8,16 8,14	3,38 3,53
343	1,4-dioxa-cikloheptán-6-il	R _f =0,2 ⁽¹³⁾ , 0,1 ⁽³⁾ hab (H ₂ O, 0,15 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅)	58,38 (58,88)	8,00 8,35	3,07 3,18
344	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}- \end{array}$	hab (0,25 H ₂ O) R _f =0,1 ⁽¹³⁾ , 0,65 ⁽³⁾	62,01 (61,91)	9,11 8,70	3,39 3,61

362. példa

3-[1-[(*cisz*-3-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(4-hidroxi-butil)-propionsav-kalciumsó

742 mg (1,48 millimól) 3-[1-[(*cisz*-3-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(4-benzil-oxi-butil)-propionsav 10 ml vízmentes etanollal készült, katalizátorként 74 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumot tartalmazó oldatát 3,45 bar nyomáson szobahőmérsékleten 20 órán át hidrogénezzük, majd további 70 mg katalizátort adagolunk és a hidrogénezést ugyanolyan körülmények között további 4,5 órán át folytatjuk. Ezt követően a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot diklór-metánnal hatszor azeotrop desztillálásnak vetjük alá. A nyers terméket ezután felvesszük 50 ml etil-acetáttal, majd a kapott oldatot 50-50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer extraháljuk. A vizes extraktum pH-értékét 2N sósavoldattal 1-re beállítjuk, majd 50-50 ml etil-acetáttal háromszor extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így a cím szerinti savat kapjuk 556 mg (92%) mennyiségben szintelen habként. Ezt a terméket feloldjuk 15 ml etanolban, majd a kapott oldathoz hozzáadjuk 71 mg kalcium-hidroxid 3 ml vízzel készült szuszpenzióját. Az így kapott reakcióelegyet 30 °C-on 45 percen át keverjük, majd szűrjük és bepároljuk. A maradékot diklór-metánban feloldjuk, majd a kapott oldatot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, majd vákuumban 70 °C-on 2 napon át szárítjuk.

Így fehér, 116–120 °C olvadáspontú csapadékként a cím szerinti kalciumsót kapjuk. R_f=0,76 (10)

25 Elemzési eredmények a C₄₄H₇₂N₂O₁₂Ca képlet alapján

számított: C% = 61,37, H% = 8,43, N% = 3,25;

talált: C% = 61,30, H% = 8,32, N% = 3,61.

30 363. példa

3-[1-[(*cisz*-5-karboxi-*cisz*-2-metil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etil)-propionsav

35 630 mg (1,29 millimól) 3-[1-[(*cisz*-5-metoxi-karbonil-*cisz*-2-metil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etil)-propionsav-benzil-észter 20 ml etanol és 15 ml víz elegyével készült oldatát 200 mg 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és 3,45 bar

40 nyomáson hidrogénezzük 3 órán át, majd a reakcióelegyet rövid Avicel oszlopon átszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A gyanta formájában 491 mg mennyiségben kapott monoésztert feloldjuk 5 ml 1N nátrium-hidroxid-oldatban, majd az így

45 kapott oldatot dietil-éterrel többször mossuk. Az éteres mosófolyadékokat vízzel extraháljuk, majd az egyesített vizes oldatok térfogatát 40 °C-on és csökkentett nyomáson 5 ml-re betöményítjük. A koncentrátumot szobahőmérsékleten 1 éjszakán át állni hagyjuk. a kapott tiszta oldatot megsavanyítjuk 2N sósavoldattal, majd metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így 411 mg (83%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk hab formájában.

60 R_f=0,69 (10), 0,45 (3)

(XXXII) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R ⁵	Elkülönített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
345	NH ₂ CH ₂ -	szilárd, op. 197-200 °C (0,5 H ₂ O) R _f =0,67 ⁽²⁾	58,65 (58,43)	8,53 8,37	7,87 8,02)
346	CF ₃ SO ₂ NHCH ₂ -	szilárd, op. 107-109 °C R _f =0,05 ⁽¹⁵⁾	45,73 (45,75)	5,62 5,76	5,69 5,93)
347	CH ₃ (CH ₂)SO ₂ NH-	szilárd, op. 163-165 °C	52,90 (52,76)	7,72 7,46	6,26 6,48)
348	C ₆ H ₅ SO ₂ NHCH ₂ -	hab (1,0 H ₂ O; 0,5 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅) R _f =0,79 ⁽¹⁰⁾	55,74 (55,33)	6,71 7,06	5,61 5,16)
349	C ₆ H ₅ CONHCH ₂ -	hab (0,5 H ₂ O) R _f =0,4 ⁽¹³⁾	63,58 (63,56)	7,49 7,33	5,71 6,18)
350	ciklopropil-metil	szilárd R _f =0,2 ⁽¹³⁾ ,0,81 ⁽¹⁰⁾	64,38 (65,72)	8,88 8,55	3,58 3,83)
351	2,4-dimetil-tiazol-5-il-szulfonil-amino-metil	hab (0,25 CH ₂ Cl ₂) R _f =0,30 ⁽¹³⁾	49,56 (49,77)	6,39 6,29	7,45 7,83)
352	3,5-dimetil-izoxazol-4-il-szulfonil-amino-metil	R _f =0,30 ⁽¹³⁾ hab (0,25 CH ₂ Cl ₂)	51,09 (51,31)	6,40 6,48	7,88 8,08)
353	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	gyanta R _f =0,45 ⁽³⁾ ,0,2 ⁽¹³⁾	65,86 (65,73)	8,52 8,55	3,84 3,83)
354	tetrahidrofurán-3-il	hab (0,5 H ₂ O) R _f =0,43 ⁽¹⁾ ,0,10 ⁽¹³⁾	61,24 (61,52)	8,22 8,26	3,40 3,58)
355	CH ₃ C≡CCH ₂ -	hab (0,5 H ₂ O, 0,1 CH ₂ Cl ₂ , 0,1 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅) R _f =0,36 ⁽³⁾ ,0,67 ⁽²⁾	63,13 (63,17)	8,37 8,02	4,02 3,67)
356	1-ciklohexén-3-il	hab (0,2 CH ₂ Cl ₂) R _f =0,31 ⁽³⁾ ,0,05 ⁽¹⁵⁾	65,56 (65,75)	8,42 8,30	3,52 3,45)
357	ciklohexil	hab (0,5 H ₂ O) R _f =0,41 ⁽³⁾	66,24 (66,30)	8,92 9,10	3,14 3,51)
358	ciklopentil	hab (0,06 CH ₂ Cl ₂) R _f =0,5 ⁽³⁾ ,0,79 ⁽¹⁰⁾	64,89 (65,78)	8,51 8,68	3,53 3,64)

A példa sorszáma	R ⁵	Elkülönített forma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
359	CH ₂ -CHCH ₂ -	hab R _f =0,3 ⁽³⁾	63,95 (64,11)	8,17 8,35	3,99 3,94
360	tiofén-2-il-szulfonil-amino-metil	hab (0,5 H ₂ O) R _f =0,2 ⁽¹³⁾	50,76 (50,89)	6,28 6,31	5,46 5,65
361	4-metoxi-fenil-szulfonil-amino-metil	hab R _f =0,25 ⁽³⁾ 0,3 ⁽¹³⁾	56,69 (56,46)	6,95 6,71	5,10 5,49

(CI) általános képletű vegyületek (R és R⁴ jelentése hidrogénatom)

A példaszám	R ⁵	(XXXIV) általános képletű csoportnak megfelelő képlet száma	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
			C	H	N
364	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	(XXXV)	66,06 (66,11) R _f =0,43 ⁽³⁾	9,18 9,25	3,62 3,67
365	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	(XXXVI)	65,36 (65,37) R _f =0,36 ⁽³⁾	9,09 9,05	3,78 3,81
366	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	(XXXVII)	65,10 (65,37) R _f =0,35 ⁽¹⁰⁾ 0,3 ⁽³⁾	9,14 9,05	3,55 3,81
367	CH ₃ O-(CH ₂) ₂ -	(XXXVIII)	62,02 (62,04) R _f =0,41 ⁽³⁾	8,80 8,73	3,38 3,45
368	CH ₃ O-(CH ₂) ₂	(XXIX)	63,21 (63,45) R _f =0,4 ⁽¹⁰⁾ 0,5 ⁽³⁾	9,00 8,80	3,33 3,52
369	CH ₃ O-(CH ₂) ₂	(XL)	60,03 (59,68) R _f =0,3 ⁽³⁾	8,78 8,59	3,16 3,32
370	CH ₃ O-(CH ₂) ₂	(XLI)	57,89 (57,85) R _f =0,6 ⁽¹⁰⁾	8,30 8,18	3,16 3,55
371	CH ₃ O-(CH ₂) ₂	(XLII)	57,23 (57,23) R _f =0,45 ⁽³⁾	8,09 8,10	3,35 3,50
372	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	(XLIII)	64,86 (66,11) R _f =0,33 ⁽³⁾ 0,76 ⁽¹⁰⁾	9,21 9,25	3,37 3,67
373	HO(CH ₂) ₄ -	(XLIV)	60,41 (60,37) R _f =0,69 ⁽¹⁰⁾	8,39 8,76	3,30 3,52

(1) hemihidrát

(2) 0,8 H₂O

* a 368. és a 369. példa szerinti vegyületek nem tartoznak az (I) általános képletű vegyületek körébe

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{33}NO_6 \times 0,25 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 61,91, H% = 8,70, N% = 3,61;
talált: C% = 61,95, H% = 8,58, N% = 3,69.

364-373. példák

A 363. példában ismertetett módon eljárva R^{13} helyén benzilcsoportot és R^{14} helyén metil- vagy etilcsoportot hordozó, megfelelő (V) általános képletű észterből kiindulva a előbbi táblázatban felsorolt vegyületek állíthatók elő.

374. példa

3-[1-[(*cisz-4-karboxi-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(4-*amino-butil*)-*propionsav-terc-butil-észter*

2,73 g (5,11 millimól) 3-[1-[(*cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(4-*azido-butil*)-*propionsav-terc-butil-észter* 150 ml tetrahydrofuran és 75 ml víz elegyével készült oldatát 250 mg 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládium-katalizátor jelenlétében keverés közben szobahőmérsékleten és 3,45 bar nyomáson 2,5 órán át hidrogénezük, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 50-50 ml dietil-éterrel háromszor eldörzsöljük, amikor 1,45 g (65%) mennyiségben 186-190 °C olvadáspontú (bomlik), szintelen csapadék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk. $R_f=0,63^{(10)}$.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{42}N_2O_5 \times 0,33 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 64,83, H% = 9,67, N% = 6,30;
talált: C% = 64,80, H% = 9,69, N% = 5,92.

375. példa

2-(4-*acetamido-butil*)-3-[1-[(*cisz-4-karboxi-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-*propionsav-terc-butil-észter*

280 mg (0,64 millimól) 2-(4-*amino-butil*)-3-[1-[(*cisz-4-karboxi-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-*propionsav-terc-butil-észter* 30 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 152 mg (1,51 millimól) trietil-amint és 78 mg (0,76 millimól) ecetsavhidridet, majd az így kapott reakcióelegyet 20 percen át állni hagyjuk, és ezután bepároljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml etil-acetátban, majd a kapott oldatot 50 ml 1N sósavoldattal, ezután pedig 50-50 ml vízzel kétszer mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott szintelen habot szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metanol és diklór-metán 1:19 1:4 térfogatarányok között változó összetételű elegyeit használva. A megfelelő frakciók bepárlásakor a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen habként 273 mg (89%) mennyiségben. $R_f=0,3$ (3)

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{44}N_2O_5 \times 0,6 CH_2Cl_2$ képlet alapján:

számított: C% = 60,10, H% = 8,57, N% = 5,27;
talált: C% = 60,09, H% = 8,68, N% = 4,99.

376. példa

3-[1-[(*cisz-4-karboxi-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(4-*amino-butil*)-*propionsav*

0 °C-on 8 ml trifluor-ecetsavban feloldunk 1,0 g

5 (2,28 millimól) 3-[1-[(*cisz-4-karboxi-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(4-*amino-butil*)-*propionsav-terc-butil-észter*t, majd az így kapott oldatot ezen a hőmérsékleten 3 napon át állni hagyjuk. Ezt követően az oldószert elpárologtatjuk, majd a maradékot 50-50 ml diklór-metánnal háromszor azeotróp desztillálásnak vetjük alá. A kapott barna színű olajat 30 ml Bio-Rad AG 50W-X8 márkanevű ioncserélő gyantán bocsátjuk át, eluálószerként piridin és víz 3:100 térfogatarányú elegyét használva. A megfelelő frakciók bepárlásakor 700 mg (80%) mennyiségben szintelen habként a cím szerinti vegyületet kapjuk. $R_f=0,35$ (10)

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{34}N_2O_5 \times 0,1 C_5H_5N \times 0,3 H_2O$ képlet alapján:

50 számított: C% = 62,21, H% = 8,94, N% = 7,43;
talált: C% = 61,97, H% = 9,08, N% = 7,69.

377. példa

3-[1-[(*cisz-4-karboxi-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(4-*acetamido-butil*)-*propionsav*

50 0 °C-on 4 ml trifluor-ecetsavban feloldunk 270 mg (0,58 millimól) 3-[1-[(*cisz-4-karboxi-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(4-*acetamido-butil*)-*propionsav-terc-butil-észter*t, majd az így kapott oldatot ezen a hőmérsékleten 20 órán át állni hagyjuk. Ezt követően az oldószert elpárologtatjuk, majd a visszamaradt olajat 20-20 ml diklór-metánnal háromszor azeotróp desztillálásnak vetjük alá. Az ekkor kapott olajat 20 ml etil-acetáttal felvesszük, majd a kapott oldatot 20-20 ml vízzel hétszer mossuk, míg a mosófolyadék semlegessé válik. A szerves fázist ezután elválasztjuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot feloldjuk 20 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldatban, majd az így kapott oldatot 20-20 ml etil-acetáttal kétszer mossuk, 2N sósavoldattal meg-savanyítjuk és 20-20 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot tetrahydrofuran azeotróp desztillálásnak vetjük alá. Így 110 mg (45%) mennyiségben szintelen habként a cím szerinti vegyületet kapjuk. $R_f=0,20$ (3), 0,75 (10).

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{36}N_2O_5 \times C_4H_8O$ képlet alapján:

50 számított: C% = 62,88, H% = 8,93, N% = 5,64;
talált: C% = 62,58, H% = 8,71, N% = 5,27.

378. példa

3-[1-[(*cisz-4-karboxi-ciklohexil*)-*karbamoil*]-*ciklopentil*]-2-(*imidazol-2-il-metil*)-*propionsav*

55 800 mg (1,5 millimól) 147. példa szerinti vegyület víz és etanol 1:1 térfogatarányú elegyből 80 ml-rel készült oldatát 400 mg 5 tömeg% fámtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 2 bar nyomáson 7 órán át hidrogénezük, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot feloldjuk 6 ml 1N nátrium-

hidroxid-oldatban, majd a kapott oldatot Dow AG 50W-X8 márkanevű kationcserélő gyantára felviszszük. Az eluálást 0%-tól 5%-ig növekvő mennyiségű piridint tartalmazó vizes piridin-elegyekkel végezzük, majd az eluálószeret elpárologtatjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk 270 mg (34%) mennyiségben fehér hab formájában. $R_f=0,4$ (10).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{29}N_3O_5 \times H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 58,66, H% = 7,63, N% = 10,26;
talált: C% = 58,76, H% = 7,50, N% = 10,18.

379. példa

3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-[2-(2-tiazolil-karbamoil)-propionsav

Nitrogén-atmoszférában 0 °C-on 120 mg (0,18 millimól) 3-[1-[(cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-[2-(2-tiazolil-karbamoil)-etil]-propionsav-terc-butil-észter és 121 mg (1,1 millimól) anizol 2,5 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadjuk 149 mg (1,1 millimól) alumínium-klorid 2,5 ml nitro-metánnal készült oldatát. Szobahőmérsékleten 16 órán át tartó keverést követően a reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, majd az így kapott elegyet szűrjük és a vizes szűrletet híg sósavoldattal megsavanyítjuk. Ezt követően az oldatot szilárd nátrium-kloriddal telítjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Így 50 mg (58%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek R_f -értéke 0,4 szilikagélen, futtatószerként metilén-klorid, metanol és ecetsav 90:10:1 térfogatarányú elegyét használva.

380. példa

3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-amino-propionsav

Szobahőmérsékleten és 2 bar nyomáson 260 mg (0,56 millimól) 3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-propionsav 20 ml etanol és 2 ml víz elegyével készült oldatát 3 órán át hidrogénezzük, majd a katalizátort Arbacell márkanevű szűrőanyagon kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A kapott nyers terméket feloldjuk metanolban, majd az így kapott oldatot szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot diklór-metánnal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így 33 mg (18%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk krém-színű csapadékként. $R_f=0,6$ (10)

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{26}N_2O_5 \times 0,2 CH_3OH \times 1,0 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 55,46, H% = 8,27, N% = 7,99;
talált: C% = 55,72, H% = 8,00, N% = 7,65.

381. példa

3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-hidroxi-metil)-propionsav

0 °C-on nitrogén-atmoszférában 0,80 g (2 millimól)

3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav 15 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 1,4 ml (10 millimól) trimetil-szilil-jodidot, majd az így kapott elegyet ugyanezen a hőmérsékleten 6 órán át állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyet beleöntjük jéghideg híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba, majd a kapott vizes elegyet diklór-metánnal mossuk és tömény sósavval megsavanyítjuk. Ezt követően 50-50 ml etil-acetáttal háromszor extrahálást végzünk. Az első extraktum tartalmazza a kiindulási anyagot, ezért csak a második és a harmadik extraktumot egyesítjük, majd híg vizes nátrium-tioszulfát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott narancsszínű olajat diklór-metánnal azeotróp desztillálásnak vetjük alá, majd ugyanezzel az oldószerrel mossuk. Így 0,22 g (29%) mennyiségben üveges gyanta formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk. $R_f=0,3$ (3).

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{31}NO_7 \times 0,1 CH_2Cl_2 \times 0,25 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 57,58, H% = 8,02, N% = 3,52;
talált: C% = 57,24, H% = 8,07, N% = 3,42.

382. példa

3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-1-naftil-észter-hemihidrát

a) 2-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-[(1-fenacil-oxi-karbonil)-ciklopentil]-propionsav-terc-butil-észter

Keverés közben 13,0 g (0,0653 mól) fenacil-bromid és 21,34 g (0,0645 mól) 3-(1-karboxi-ciklopentil)-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-terc-butil-észter 100 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 18,0 g (0,130 mól) vízmentes kálium-karbonátot, majd az így kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük és ezután az oldószer döntő részét vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 150 ml etil-acetát és 101 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, egymás után 50 ml vízzel, 50-50 ml 1N sósavoldattal háromszor és 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, gradiens eluálást végezve hexán és etil-acetát elegyével. A megfelelő frakciók vákuumban végzett bepárlásakor a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen olajként 16,0 g (55%) mennyiségben. R_f -értéke szilikagélen futtatószerként etil-acetát és toluol 1:1 térfogatarányú elegyét használva 0,71, míg futtatószerként dietil-étert használva 0,91.

b) 2-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-[(1-fenacil-oxi-karbonil)-ciklopentil]-propionsav

0 °C-on keverés közben az előző lépésben kapott termékből 8,0 g (0,0178 mól) 50 ml vízmentes metilén-kloriddal készült oldatához 20 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadunk 40 ml vízmentes trifluor-ecetsavat, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a keverést 3 órán át folytatjuk. Ez alatt az idő alatt a reakcióelegy

lényegesen megsötétül. Vákuumban végzett bepárlásakor sötét színű olajat kapunk, amelyet 50-50 ml metilén-kloriddal háromszor azeotróp desztillálásnak vetünk alá és ezután feloldunk 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban. Az így kapott oldatot 50-50 ml dietil-éterrel kétszer mossuk, pH-értékét tömény sósavval 3-ra beállítjuk és ezután 50-50 ml etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot 50-50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva 6,98 g (100%) mennyiségben halványsárga olajként a lépés címadó vegyületét kapjuk, amelynek R_f -értéke szilikagélen metilén-klorid, metanol és ammónia 80:20:1 térfogatarányú elegyét használva futtatószerként 0,89.

c) 2-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-[(1-fenacil-oxi-karbonil)-ciklopentil]-propionsav-1-naftil-észter

Keverés közben az előző lépésben kapott termékből 1,0 g (2,55 millimól) 30 ml vízmentes metilén-kloriddal készült, jéghideg oldatához egymás után hozzáadunk 0,38 g (2,80 millimól) 1-hidroxi-benzotriazol, 1,38 g (12 millimól) 1-naftol, 0,33 g (3,31 millimól) N-metil-morfolin és 0,64 g (3,31 millimól) 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot. 10 perc elteltével a reakcióelegyet bepároljuk, majd a kapott olajat 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük és ezután 200 ml metilén-kloridban feloldjuk. Az utóbb kapott oldatot 50 ml vízzel, 25-25 ml 2N sósavoldattal kétszer, 25-25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer és 25-25 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal ugyancsak kétszer mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, gradiens-elválást végezve hexán és etil-acetát elegyeivel. A megfelelő frakciókat összeöntjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, amikor 0,90 g (68%) mennyiségben olajként a lépés címadó vegyületét kapjuk, amelynek R_f -értéke szilikagélen 0,57, futtatószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva.

d) 3-(1-karboxi-ciklopentil)-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-1-naftil-észter.

Szobahőmérsékleten az előző lépésben kapott vegyületből 0,9 g (1,74 millimól) 10 ml jégecettel készült oldatához keverés közben hozzáadunk 0,9 g (13 millimól) aktivált cinkport, majd az így kapott reakcióelegyet 18 órán át állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, a szűrőlepenyt pedig 10-10 ml jégecettel kétszer és ezután 20-20 ml metilén-kloriddal szintén kétszer mossuk. Az anyalúgot és a mosófolyadékot egyesítjük, majd vákuumban bepároljuk és a kapott olajat először 20-20 ml toluollal háromszor, majd ezután 20-20 ml metilén-kloriddal szintén háromszor azeotróp desztillálásnak vetjük alá. Ezt követően az olajat feloldjuk 50 ml dietil-éterben, majd az éteres oldatot 20-20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal háromszor mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Az ekkor kapott olajat szilikagélen kromatog-

ráfiasan tisztítjuk, gradiens elválást végezve 5 térfogat%-ig növekvő mennyiségben metanolt tartalmazó kloroformmal. A megfelelő frakciók bepárlásakor a lépés címadó vegyületét kapjuk olajként 0,63 g (91%) mennyiségben. R_f -értéke szilikagélen 0,18-0,36, futtatószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva.

e) 3-[1-[(cisz-4-benzil-oxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-1-naftil-észter

Keverés közben az előző lépésben kapott termékből 0,77 g (1,92 millimól) 20 ml vízmentes metilén-kloriddal készült, jéghideg oldatához egymás után hozzáadunk 0,29 g (2,11 millimól) 1-hidroxi-benzotriazol, 0,78 g (1,92 millimól) cisz-4-amino-ciklohexán-karbonsav-benzil-észter-p-toluol-szulfonátot, 0,45 g (4,42 millimól) N-metil-morfolin és 0,48 g (2,50 millimól) 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot. 10 perc elteltével a kapott oldatot bepároljuk, majd az így képződött olajat szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezt követően feloldjuk 200 ml etil-acetátban, majd az oldatot egymás után 25-25 ml vízzel kétszer, 25-25 ml 1N sósavoldattal kétszer, 25-25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer és 25-25 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, elválószerként hexán és etil-acetát 3:2 térfogatarányú elegyét használva. A megfelelő frakciókat összeöntjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Így 0,94 (79%) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk olaj formájában, amelynek R_f -értéke szilikagélen futtatószerként etil-acetát és hexán 2:3 térfogatarányú elegyét használva 0,20, míg futtatószerként etil-acetátot használva 0,77.

f) 3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-naftil-észter-hemihidrát

Keverés közben az előző lépésben kapott termékből 0,80 g (1,3 millimól) 5%-os vizes etanollal készült oldatát 80 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és 4,1 bar nyomáson 4,5 órán át hidrogénezzük, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott olajat 20-20 ml metilén-kloriddal háromszor azeotróp desztillálásnak vetjük alá. 0,64 g (92%) mennyiségben ragadós fehér hab formájában a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapva. $R_f=0,76^{(17)}$.

Elemzési eredmények a $C_{30}H_{39}NO_7 \times 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 67,39, H% = 7,54, N% = 2,62;

talált: C% = 67,81, H% = 7,62, N% = 2,68.

383-386. példák

A 382. példában ismertetett módon a c) lépésben végzett észterezéshez megfelelő aromás alkoholokat használva a következő (XLVI) általános képletű vegyületek állíthatók elő.

A példa sorszáma	R ¹⁷	Elemzési eredmények, % (számított értékek zárójelben)		
		C	H	N
383	2,4-dimetil-fenil	65,50 (66,77) R _f =0,85 ⁽¹⁰⁾ , 0,27 ⁽¹²⁾	8,23 8,20	2,74 2,78
384	4-(terc-butil)-fenil	67,10 (67,76) R _f =0,72 ⁽¹⁰⁾ , 0,72 ⁽²⁾	8,62 8,53	2,72 2,63
385	indán-6-il	67,75 (67,55) R _f =0,20 ⁽¹⁹⁾ , 0,45 ⁽¹⁸⁾	8,07 8,02	2,67 2,72
386	2-naftil	66,65 (66,82) R _f =0,50 ⁽¹³⁾	7,62 7,57	2,41 2,60 ⁽¹⁾

387. példa

3-[1-[(cisz-4-(5-indanil-oxi-karbonil)-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi)-propionsav

a) cisz-4-benzil-oxi-karbonil-amino-ciklohexán-karbonsav előállítás

Keverés közben 10,0 g (69 millimól) cisz-4-amino-ciklohexán-karbonsav 80 ml dioxán és 40 ml víz elegyével készült oldatához kis adagokban hozzáadunk 4,03 g (38 millimól) nátrium-dikarbonátot, majd 15 perc elteltével beadagoljuk cseppenként 19,47 g (68 millimól) dibenzil-karbonát 40 ml dioxánnal készült oldatát. Ezután még 40 ml vizet adagolunk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot dietil-éter és víz között megosztjuk. A szerves fázist híg sósavoldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 14,5 (75%) mennyiségben olaj formájában a lépés címadó vegyületét kapjuk.

Elemzési eredmények a C₁₅H₁₉NO₄ képlet alapján:

számított: C% = 64,97, H% = 6,91, N% = 5,05;

talált: C% = 64,88, H% = 6,98, N% = 5,13.

b) cisz-4-benzil-oxi-karbonil-amino-ciklohexán-karbonsav-5-indanil-észter

Keverés közben a fenti a) lépésben kapott termék-ből 1,70 g (6,13 millimól) 30 ml vízmentes metilén-kloriddal készült, jéghideg oldatához egymás után hozzáadunk 0,92 g (6,77 millimól) 1-hidroxi-benzotriazol, 2,0 g (15 millimól) 5-indanolt, 0,80 g (7,92 millimól) N-metil-morfolint és 1,53 g (7,98 millimól) 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot. 10 perc elteltével a kapott oldatot olajjába bepároljuk, majd az utóbbit 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük és ezután 150 ml metilén-kloridban feloldjuk. A kapott oldatot egymás után 50-50 ml vízzel kétszer, 25-25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer, 25-25 ml 2N sósavol-

dattal kétszer és 25-25 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. A megfelelő frakciókat összeöntjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Így 2,20 g (91%) mennyiségben fehér csapadék formájában a lépés címadó vegyületét kapjuk, amelyet azután dietil-éter és n-pentán elegyéből kristályosítunk. Olvadáspontja 68-69 °C.

Elemzési eredmények a C₂₄H₂₇NO₄ képlet alapján:

számított: C% = 73,26, H% = 6,92, N% = 3,56;

talált: C% = 73,30, H% = 7,04, N% = 3,42.

c) cisz-4-amino-ciklohexán-karbonsav-5-indanil-észter-hidroklorid-1/4 hidrát

Az előző lépésben kapott termékből 1,10 g (2,8 millimól) 50 ml etanol és 3 ml tömény sósav elegyével készült oldatát keverés közben 4,1 bar nyomáson és szobahőmérsékleten 110 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 2 órán át hidrogénezzük, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 0,77 g (91%) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk krémszínű csapadék formájában, amelyet azután hexán és tetrahydrofuran elegyéből kristályosítunk. Olvadáspontja 163-164 °C.

Elemzési eredmények a C₁₆H₂₁NO₂ × HCl × 0,25 H₂O képlet alapján:

számított: C% = 63,98, H% = 7,54, N% = 4,66;

talált: C% = 63,86, H% = 7,52, N% = 4,70.

d) 2-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-[(1-fenacil-oxi-karbonil)-ciklopentil]-propionsav-benzil-észter

Keverés közben 15,0 g (0,038 mól), a 382. példa b) lépésében ismertett módon előállítható 2-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-[(1-fenacil-oxi-karbonil)-ciklopentil]-propionsav és 6,53 g (0,038 mól) benzil-bromid 100 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldathoz hozzáadunk 10,55 g (0,076 mól) vízmentes káli-

um-karbonátot, majd az így kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük és ezután az oldószer túlnyomó részét vákuumban eltávolítjuk. A maradékot megosztjuk 150 ml etil-acetát és 100 ml víz között, majd a szerves fázist elválasztjuk, egymás után 50 ml vízzel, 50 ml 1N sósavoldattal és 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így 16,2 g (88%) mennyiségben a lépés címádó vegyületét kapjuk olaj formájában, amelynek R_f -értéke szilikagélen futtatószerként etil-acetát és toluol 1:1 térfogatarányú elegyét használva 0,69, míg futtatószerként etil-acetátot használva 0,88.

e) 3-(1-karboxi-ciklopentil)-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-benzil-észter

Szobahőmérsékleten az előző lépésben kapott termékből 8,0 g (0,0165 mól) 50 ml jégecettel készült oldatához keverés közben hozzáadunk 5,0 g (0,076 mól) aktivált cinkport, majd 3 óra elteltével a reakcióelegyet szűrjük és a szűrőlepenyt jégecettel átmoszuk. Az anyalúgot a mosófolyadékkal egyesítjük, majd vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot először 40-40 ml toluollal háromszor azeotróp desztillálásnak vetjük alá, majd ezután feloldjuk 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban. Az így kapott vizes oldatot 50-50 ml n-hexánnal háromszor mossuk, majd pH-értékét 2 mólos sósavoldattal 3 és 4 közé beállítjuk, ezután pedig 100-100 ml dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 40-40 ml metilén-kloriddal kétszer azeotróp desztillálásnak vetjük alá, amikor 5,15 g (84%) mennyiségben sárga olajat kapunk a lépés címádó vegyületéknél. R_f -értéke szilikagélen futtatószerként etil-acetátot használva 0,25-0,50 míg futtatószerként metilén-klorid, metanol és ammónia 80:20:1 térfogatarányú elegyét használva 0,85.

f) 3-[1-[(cisz-4-(5-indanil-oxi-karbonil)-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-benzil-észter

Keverés közben az előző lépésben kapott termékből 0,91 g (2,52 millimól) 30 ml vízmentes metilén-kloriddal készült, jég hideg oldatához egymás után hozzáadunk 0,38 g (2,74 millimól) 1-hidroxi-benzotriazol, a fenti c) lépésben kapott cisz-4-amino-ciklohexán-karbonsav-5-indanil-észter-hidroklorid-1/4-hidrátból 0,77 g (2,52 millimól) 20 ml vízmentes metilén-kloriddal készült oldatát, 0,58 g (5,74 millimól) N-metilmorfolint és 0,63 g (3,25 millimól) 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot. 10 perc elteltével a kapott oldatot bepároljuk, majd az így kapott olajat szobahőmérsékleten 72 órán át keverjük és ezután 250 ml metilén-kloriddal hígítjuk. A kapott oldatot egymás után 50-50 ml vízzel kétszer, 50-50 ml 2N sósavoldattal kétszer, 50-50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer és 50-50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük

és vákuumban bepároljuk. Az ekkor kapott olajat szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyét használva. A megfelelő frakciókat kombináljuk, majd az oldószerrel vákuumban elpárologtatjuk. Így 1,40 g (91%) mennyiségben a lépés címádó vegyületét kapjuk olaj formájában, amelynek R_f -értéke szilikagélen 0,33, futtatószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva.

g) 3-[1-[(cisz-4-(5-indanil-oxi-karbonil)-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav

Az előző lépésben kapott termékből 1,40 g (2,3 millimól) 50 ml etanollal készült oldatát keverés közben 4,1 bar nyomáson és szobahőmérsékleten 140 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 18 órán át hidrogénezzük, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az ekkor kapott olajat 40-40 ml metilén-kloriddal háromszor azeotróp desztillálásnak vetjük alá, amikor 0,95 g (81%) mennyiségben a lépés és egyben a példa címádó vegyületét kapjuk olaj formájában, R_f -értéke szilikagélen 0,90, futtatószerként metilén-klorid, metanol és ammónia 80:20:1 térfogatarányú elegyét használva, illetve 0,39 (12).

Elemzési eredmények a $C_{29}H_{41}NO_7 \times 0,2 CH_2Cl_2$ képlet alapján:

számított: C% = 65,84, H% = 7,83, N% = 2,63;
talált: C% = 66,25, H% = 7,70, N% = 2,72.

388. példa

3-[1-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-hemihidrát

a) Keverés közben 0,50 g (1,37 millimól) 3-(1-karboxi-ciklopentil)-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-benzil-észter 10 ml vízmentes metilén-kloriddal készült, jég hideg oldatához hozzáadunk 0,26 g (2,1 millimól) oxalil-kloridot, majd egy csepp vízmentes dimetil-formamidot. Az így kapott oldatot szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük, majd az oldószerrel vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot 25-25 ml metilén-kloriddal háromszor azeotróp desztillálásnak vetjük alá. Az ekkor kapott savkloridhoz önmagában hozzáadunk 0,28 g (1,37 millimól) cisz-4-amino-ciklohexán-karbonsav-etil-észter-hidroklorid 5 ml vízmentes metilén-kloriddal készült jég hideg oldatát, majd az ekkor kapott elegyhez keverés közben csepenként hozzáadunk 0,42 g (4,11 millimól) trietilamin 5 ml vízmentes metilén-kloriddal készült oldatát. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd 200 ml metilén-kloriddal hígítjuk és ezután egymás után 50-50 ml 2N sósavoldattal kétszer, 50-50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer és 50-50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 2:3 térfogatarányú elegyét használva. A megfelelő frakció-

kat összegyűjtjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Így 0,51 g (72%) mennyiségben olaj formájában 3-[1-[(cisz-4-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-benzil-észtert kapunk. R_f -értéke szilikagélen 0,40, futtatószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva.

b) A fenti a) lépésben kapott termékből 0,50 g (0,965 millimól) 40 ml 5%-os vizes etanollal készült oldatát keverés közben 4,1 bar nyomáson és szobahőmérsékleten 50 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 18 órán át hidrogénezzük, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott gyantát 40-40 ml metilén-kloriddal háromszor azeotróp desztillálásnak vetjük alá, majd nagyvákuumban szárítjuk. Ekkor 0,41 g (100%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk gyanta alakjában. $R_f=0,77$ (10).

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{37}NO_7 \times 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 60,52, H% = 8,57, N% = 3,21;
talált: C% = 60,48, H% = 8,79, N% = 3,30.

389. példa

3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-benzil-észter

a) cisz-4-amino-ciklohexán-karbonsav-terc-butil-észter-hidroklorid

14,5 g (52 millimól), a 19. példa a) lépésében ismertett módon előállított cisz-4-benzil-oxi-karbonil-amino-ciklohexán-karbonsav 100 ml diklór-metánnal készült oldatához -78 °C-on hozzáadunk 100 ml cseppfolyós izobutilént, majd 1,0 ml tömény kénsavat. A reakcióelegyet ezután nyomás alá helyezhető tartályban lezárjuk, majd 1 éjszakán át rázva szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk. Ezt követően a fölös izobutilént lefűvátjuk, majd a reakcióelegyhez híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk és ezután vákuumban bepároljuk. A maradékot megosztjuk dietil-éter és híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott 35 g olajat szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként dietil-éter és diklór-metán elegyét használva. Az eluátum bepárlásakor kapott maradékot n-pentánból 0 °C-on kristályosítva 3,77 g (22%) mennyiségben cisz-4-benzil-oxi-karbonil-amino-ciklohexán-karbonsav-terc-butil-észtert kapunk, 73-74 °C olvadáspontú fehér túlkristályok alakjában. Ezt a terméket ezután feloldjuk 200 ml etanolban, majd a kapott oldatot 2,0 bar nyomáson és szobahőmérsékleten 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 4 órán át hidrogénezzük. Ezt követően a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot felveszünk diklór-metánnal, majd az oldatot szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A kapott olajat feloldjuk vízmentes dietil-éterben, majd a kapott oldathoz pH-értékének 3-ra való beállításához szükséges mennyiség-

ben dietil-éteres sósavoldatot adunk. A kivált csapadékot elkülönítjük, majd szárítjuk. Így a lépés címadó vegyületét kapjuk 2,34 g (90%) mennyiségben 180 °C olvadáspontú (bomlik) fehér csapadék alakjában.

5 Elemzési eredmények a $C_{11}H_{21}NO_2 \times HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 56,04, H% = 9,41, N% = 5,94;
talált: C% = 55,95, H% = 9,35, N% = 5,68.

10 b) 3-[1-[(cisz-4-terc-butoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-benzil-észter

A 387. példa e) lépésében ismertett módon a fenti a) lépésben kapott hidrokloridsóból 1,37 g-ot (5,76 millimól) 1,98 g (5,4 millimól) 3-(1-karboxi-ciklopentil)-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-benzil-észterrel kondenzálunk, majd a 434. példa f) lépésében ismertett módon járunk el. Így 2,23 g (75%) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk olajként.

20 Elemzési eredmények a $C_{31}H_{47}NO_7$ képlet alapján:

számított: C% = 68,22, H% = 8,68, N% = 2,57;
talált: C% = 68,39, H% = 8,75, N% = 2,37.

25 c) 3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-benzil-észter

A fenti b) lépésben kapott termékből 2,23 g (4,09 millimól) 20 ml vízmentes trifluor-ecetsavval készült oldatát 0-4 °C-on 1 éjszakán át állni hagyjuk, majd a trifluor-ecetsavat vákuumban eltávolítjuk és a maradékot feloldjuk 50 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban. A kapott oldatot 100-100 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk, majd a vizes fázist híg sósavoldattal megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az utóbb kapott extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metánnal azeotróp desztillálásnak vetjük alá, majd vákuumban szárítjuk. Az ekkor kapott olaj állás közben kristályosodik. Így 1,40 g (70%) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk 83-85 °C olvadáspontú fehér csapadék formájában, $R_f=0,40$ (13).

40 Elemzési eredmények a $C_{27}H_{39}NO_7$ képlet alapján:

számított: C% = 66,24, H% = 8,23, N% = 2,86;
45 talált: C% = 65,97, H% = 8,17, N% = 2,87.

390. példa

3-[1-[(cisz-4-(2,2-dimetil-propanoil-oxi-metoxi-karbonil)-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav

50 a) 400 mg (0,82 millimól) 3-[1-[(cisz-4-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-benzil-észter 15 ml acetonnitrilrel készült oldatához hozzáadjuk 133 mg (0,45 millimól) cézium-karbonát 5 ml vízzel készült oldatát, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot acetonnitrilrel kétszer azeotróp desztillálásnak vetjük alá, amikor a megfelelő céziumsót kapjuk habként. Ezt azután 2 ml dimetil-formamidban szuszpendáljuk, a szuszpenzióhoz 148 mg (0,98

millimól) klór-metil-pivalátot adunk, és az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük. Ezt követően 30 ml dietil-étert adagolunk, majd a kapott oldatot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és hexán 1:5 térfogatarányú elegyével eluálva. Így 510 mg (100%) mennyiségben szintelen gyanta formájában 3-[1-[(cisz-4-(2,2-dimetil-propanoil-oxi-metoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(2-metoxi-etoxi-metil)-propionsav-benzil-észtert kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{33}H_{49}NO_9$ képlet alapján:
számított: C% = 65,65, H% = 8,18, N% = 2,32;
talált: C% = 66,45, H% = 8,17, N% = 2,49.

b) A fenti a) lépésben kapott vegyületből 450 mg (0,75 millimól) 18 ml metanol és 12 ml víz elegyével készült oldatát 3,45 bar nyomáson és szobahőmérsékleten 50 mg 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 5 órán át hidrogénezzük, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 265 mg (69%) mennyiségben szintelen gyanta formájában a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk. $R_f=0,57$ (3)

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{43}NO_9$ képlet alapján:
számított: C% = 60,80, H% = 8,44, N% = 2,63;
talált: C% = 60,56, H% = 8,50, N% = 2,80.

391. példa

3-[1-[(cisz-3-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(3-klór-propil)-propionsav

A 38. példában ismertetett módon a 35. példa szerinti propionsav-észterből és 1-klór-3-jód-propánból 3-(1-karboxi-ciklopentil)-2-(3-klór-propil)-propionsav-terc-butil-észtert állítunk elő. A terméket olajként (71%) különíthetjük el, R_f -értéke szilikagélen 0,38, futtatószerként kloroform, hexán, 2-propanol és 2-propil-amin 200:100:20:1 térfogatarányú elegyét használva. Az így kapott terméket ezután a 81. példában ismertetett módon cisz-3-amino-ciklohexán-karbonsav-etil-észterrel kondenzáljuk. Így 77%-os hozammal olaj formájában 3-[1-[(cisz-3-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(3-klór-propil)-propionsav-terc-butil-észtert kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{42}ClNO_5$ képlet alapján:
számított: C% = 63,60, H% = 8,97, N% = 2,97;
talált: C% = 63,31, H% = 9,01, N% = 2,94.

Az előző lépésben kapott diésztert a 223. példában ismertetett módon trifluor-ecetsavval kezeljük, amik 76%-os hozammal olaj formájában 3-[1-[(cisz-3-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-(3-klór-propil)-propionsavat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{21}H_{34}ClNO_5$ képlet alapján:
számított: C% = 60,63, H% = 8,24, N% = 3,37;
talált: C% = 60,13, H% = 8,30, N% = 3,10.

Az előző lépésben kapott monoésztert a 304. példában

ismertetett módon hidrolizáljuk, amikor 80%-os hozammal gyanta formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk. $R_f=0,20$ (13)

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{30}ClNO_5$ képlet alapján:
számított: C% = 58,83, H% = 7,80, N% = 3,81;
talált: C% = 58,77, H% = 7,79, N% = 3,33.

392. példa

3-[1-[(cisz-3-karboxi-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-[2-(2-fenil-szulfonil)-etil]-propionsav

A 38. példában ismertetett módon kiindulási anyagként a 35. példa szerinti propionsav-észtert és fenil-vinil-szulfont használva 3-(1-karboxi-ciklopentil)-2-[2-(fenil-szulfonil)-etil]-propionsav-terc-butil-észtert állítunk elő. A termék 15%-os hozammal olajként különíthető el.

Elemzési eredmények a $C_{21}H_{30}O_6S \times 0,13 CH_2Cl_2$ képlet alapján:
számított: C% = 60,24, H% = 7,24;
talált: C% = 60,25, H% = 7,24.

Ezt a kapott glutársav-származékot a 81. példában ismertetett általános módszerrel cisz-3-amino-ciklohexán-karbonsav-etil-észterrel kondenzáljuk, amikor 71%-os hozammal hab formájában 3-[1-[(cisz-3-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-[2-(fenil-szulfonil)-etil]-propionsav-terc-butil-észtert kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{30}H_{45}NO_7S$ képlet alapján:
számított: C% = 63,91, H% = 8,05, N% = 2,48;
talált: C% = 63,52, H% = 8,02, N% = 2,38.

Ezt a diésztert a 223. példában ismertetett módon trifluor-ecetsavval kezeljük, amikor 96%-os hozammal hab formájában 3-[1-[(cisz-3-etoxi-karbonil-ciklohexil)-karbamoil]-ciklopentil]-2-[2-(fenil-szulfonil)-etil]-propionsavat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{37}NO_7S$ képlet alapján:
számított: C% = 61,51, H% = 7,35, N% = 2,76;
talált: C% = 61,90, H% = 7,54, N% = 2,86.

Az így kapott monoésztert a 304. példában ismertetett általános módszerrel hidrolizálva a cím szerinti vegyületet kapjuk 95%-os hozammal hab formájában.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{33}NO_7S \times 0,5 H_2O \times 0,1 CH_3CO_2C_2H_5$ képlet alapján:
számított: C% = 58,92, H% = 7,04, N% = 2,81;
talált: C% = 59,00, H% = 6,83, N% = 2,51.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű spiro-belyettesített glutáramid-származékok - a képletben
- 55 R és R⁴ közül az egyik hidrogénatomot, míg a másik hidrogénatomot vagy naftil- vagy 5-indanilcsoportot jelent,
- R² jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és
- 60

R⁵ jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 3–7 szénatomot tartalmazó cikloalkenil- vagy aminocsoport; vagy –NH–COR⁹ vagy –NHCO₂R⁹ általános képletű csoport (ezekben a képletekben R⁹ jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil-, benzil- vagy trifluor-metilcsoport); vagy tetrahidrofuranilcsoport, vagy pedig olyan 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely egy vagy kettő helyettesítővel helyettesített, és pedig a következőkkel:

- halogénatom vagy hidroxil, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, az alkilrészekben 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-alkoxi-, 3–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, fenil-, 5- vagy 6-tagú, egy vagy kettő nitrogénatomot tartalmazó aromás heterociklusos csoport, 5- vagy 6-tagú, egy oxigénatomot tartalmazó telített heterociklusos csoport, 6–8 tagú, kettő oxigénatomot tartalmazó telített heterociklusos csoport, izoindolinon-2-il-csoport; vagy az alábbi csoportokkal:
- NR⁶R⁷ általános képletű csoport – ebben a képletben R⁶ és R⁷ egymástól függetlenül hidrogén-atomot vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 3–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil- vagy benzilcsoportot jelentenek –;
- NR⁸COR⁹ általános képletű csoport – ebben a képletben R⁸ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és R⁹ jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy furanilcsoport-,
- NR⁸SO₂R⁹ általános képletű csoport – ebben a képletben R⁸ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R⁹ jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, trifluor-metil-, fenil-, 4-metoxi-fenil-, 2-tienil-, 3,5-dimetil-, 1,2-oxazol-4-il- vagy 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilcsoport-;
- CONR⁸R⁷ általános képletű csoport – ebben a képletben R⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 3–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, összesen 2–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-alkil- vagy 1,3-tiazol-2-il-csoport vagy R⁷ morfolinocsoportot alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódik, és R⁸ jelentése a korábban megadott –;
- SO₂R¹⁰ általános képletű csoport – ebben a képletben R¹⁰ jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy fenilcsoport –;
- COR¹¹ általános képletű csoport – ebben a képletben R¹¹ jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport –;
- CO₂R¹² általános képletű csoport – ebben a képletben R¹² jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport –

valamint gyógyszerileg elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (V) általános képletű vegyület – a képletben R² jelentése a tárgyi körben megadott, R⁵ jelentése azonos R⁵ tárgyi körben megadott, jelentésével, de a reakcióképes csoportok adott esetben – előnyösen benzilcsoporttal – védettek lehetnek, míg R¹³ és R¹⁴ egymástól függetlenül 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, benzil-, naftil- vagy 5-indanilcsoportot jelent – R¹³ és R¹⁴ észtercsoportjai közül egyet vagy mindkettőt eltávolítunk úgy, hogy ha R¹³ és R¹⁴ közül mindkettőt egymástól függetlenül 1–6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy benzilcsoportot jelent, akkor mindkettőt eltávolítjuk, vagy ha R¹³ és R¹⁴ közül az egyik naftil- vagy 5-indanilcsoportot jelent, akkor az utóbbit eltávolítjuk, és ha R⁵ védőcsoportot tartalmaz, akkor ezt a védőcsoportot is eltávolítjuk, és kívánt esetben gyógyszerileg elfogadható sót képzünk. (Elsőbbsége: 1987. 07. 03.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R¹³ és R¹⁴ helyén egyaránt benzilcsoportot vagy az egyik helyén benzilcsoportot és a másik helyén naftil- vagy 5-indanilcsoportot hordozó (V) általános képletű vegyületet katalitikus hidrogénezésnek vetünk alá. (Elsőbbsége: 1987. 07. 03.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R¹³ és R¹⁴ közül az egyik helyén terc-butilcsoportot és a másik helyén metil-, etil- vagy benzilcsoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületet trifluor-ecetsavval reagáltatunk, majd egy így kapott, R és R⁴ közül az egyik helyén hidrogénatomot és a másik helyén metil-, etil- vagy benzilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizálunk vagy hidrogénezünk. (Elsőbbsége: 1986. 12. 11.)

4. Az 1. vagy 3. igénypont szerinti eljárás, R és R⁴ helyén egyaránt hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületet használunk. (Elsőbbsége: 1986. 12. 11.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, R⁴ helyén hidrogénatomot és R helyén 1- vagy 2-naftil- vagy 5-indanilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1987. 07. 03.)

6. Az 1., 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás R, R² és R⁴ helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknél a –CO₂R⁴ karboxilcsoport a ciklohexángyűrű 3- vagy 4-helyzetében kapcsolódik és az amidcsoport-hoz képest cisz-konfigurációjú, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk. (Elsőbbsége: 1986. 12. 11.)

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R⁵ jelentése 2–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–4 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–5 szénatomot tartalmazó alkinil-, 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó cikloalkenil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfon-amido- vagy tetrahidrofuranilcsoport, vagy

ha R^5 olyan 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, amely 1–3 szénatomot tartalmazó alkoxi-, (1–6 szénatomot tartalmazó) alkoxi-(2–4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-, 3–5 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 4-piridil-, 2-imidazolil-, 2–4 szénatomot tartalmazó alkanoil-, 2–4 szénatomot tartalmazó alkoxikarbonil-amino-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfonil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfon-amido-, aril-szulfon-amido-, hetero-aril-szulfon-amido- (ahol az aril-, illetve hetero-aril-csoportok az 1. igénypontban R^9 jelentése megadott aril-, illetve hetero-aril-csoportokat jelenthetik) vagy benzoil-aminocsoporttal szubsztituált, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően azubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1986. 12. 11.)

8. Az 1., 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R és R^4 jelentése egyaránt hidrogénatom, R^2 hidrogénatomot jelent, a $-CO_2R^4$ csoport a ciklohexángyűrű 4-helyzetében kapcsolódik és cisz-konfigurációjú az amidcsoporthoz képest; továbbá R^5 jelentése n-propil-, metoxi-etil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, 2-butinil-, ciklohexenil-, tetrahidrofuranyl-, 4-piridil-metil-, 2-imidazolil-metil-, acetonyl-, etil-szulfonil-metil-, fenil-szulfon-amido-metil-, n-propil-szulfon-amido- vagy 1-(metoxi-karbonil-amino)-etilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk. (Elsőbbsége: 1986. 12. 11.)

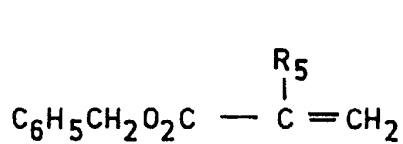
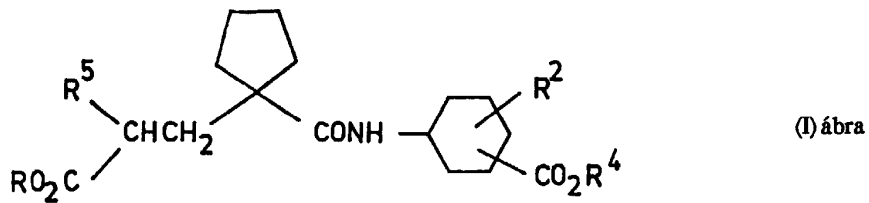
9. Az 1., 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R és R^4 jelentése egyaránt hidrogénatom, R^2 és R^3 egyaránt hidrogénatomot jelentenek, a $-CO_2R^4$ csoport a ciklohexángyűrű 3-helyzetéhez kap-

csolódik és az amidcsoporthoz képest cisz-konfigurációjú, továbbá R^5 jelentése n-propil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, 2-butinil-, 2-propenil-, 2-butenil-, ciklopentil-ciklohexil-, ciklohexenil-, ciklopropil-metil-, tetrahidrofuranyl-, 4-piridinil-metil-, n-propil-szulfonil-amino-, fenil-szulfonil-amino-metil- vagy benzoil-aminometilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk. (Elsőbbsége: 1986. 12. 11.)

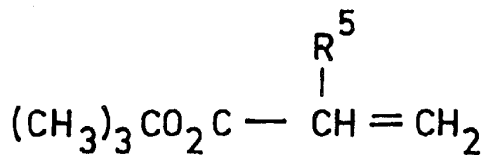
5 10. Az 1., 2. vagy 5. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 hidrogénatomot jelent, a ciklohexángyűrű 4-helyzetében kapcsolódó $-CO_2R^4$ általános képletű csoport cisz-konfigurációjú, R^5 jelentése 2-metoxi-etoxi-metilcsoport, míg R jelentése 5-indanilcsoport és R^4 jelentése hidrogénatom vagy pedig R^4 jelentése 5-indanilcsoport és R jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1987. 07. 03.)

15 11. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület – a képletben R, R^4 , R^2 és R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1987. 07. 03.)

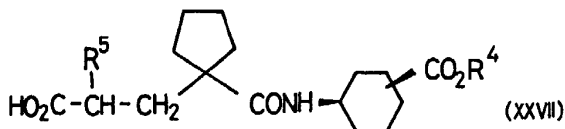
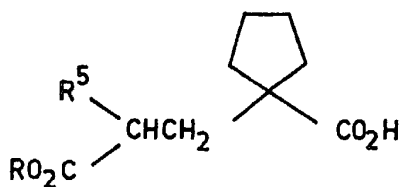
20 25 30 12. A 11. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely, a 4. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R, R^4 , R^2 és R^5 jelentése a 4. igénypontban megadott – használunk. (Elsőbbsége: 1986. 12. 11.)



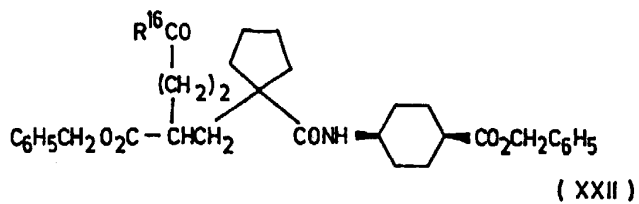
(IX) ábra



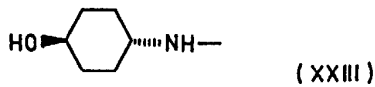
(X) ábra



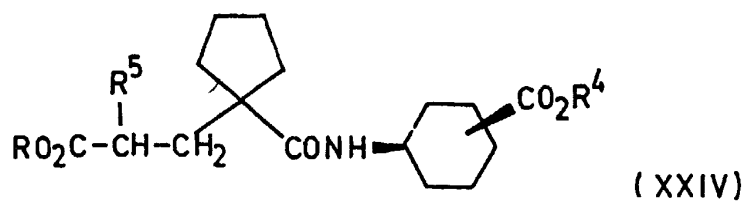
(XXVII) ábra



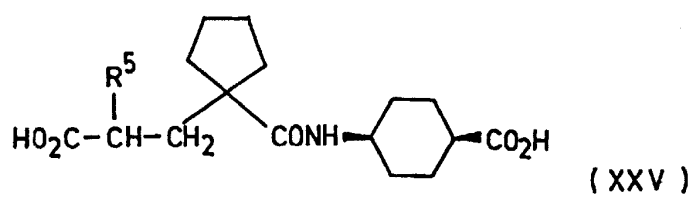
(XXII) ábra



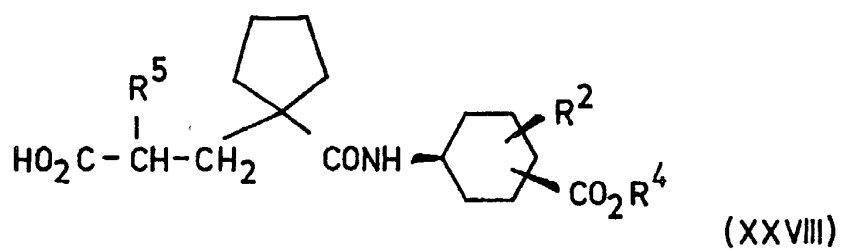
(XXIII) ábra



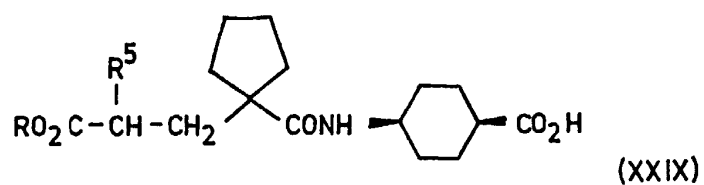
(XXIV) ábra



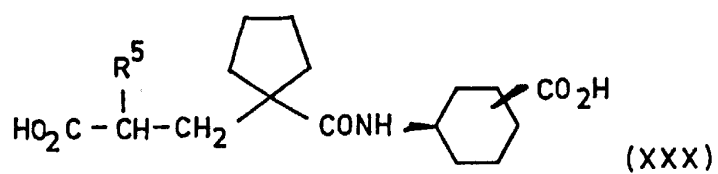
(XXV) ábra



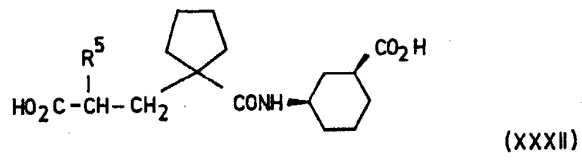
(XXVIII) ábra



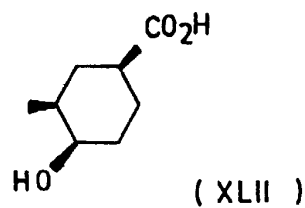
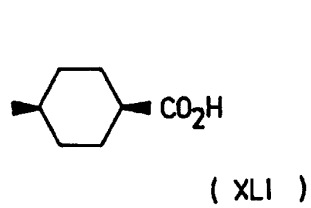
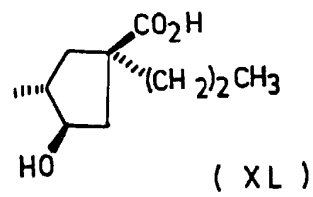
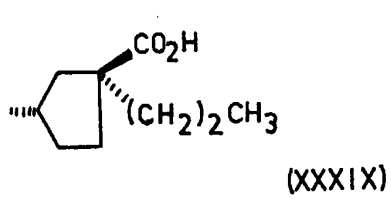
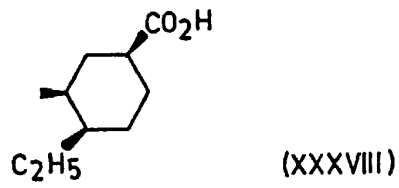
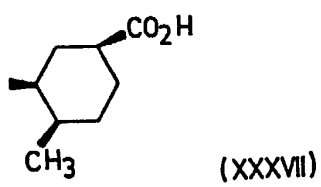
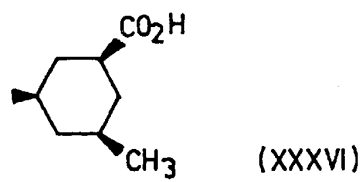
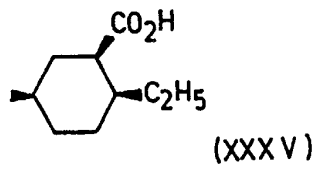
(XXIX) ábra

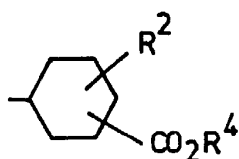


(XXX) ábra

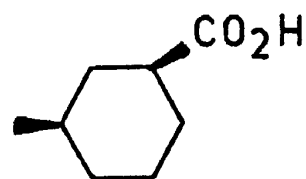


(XXXII) ábra



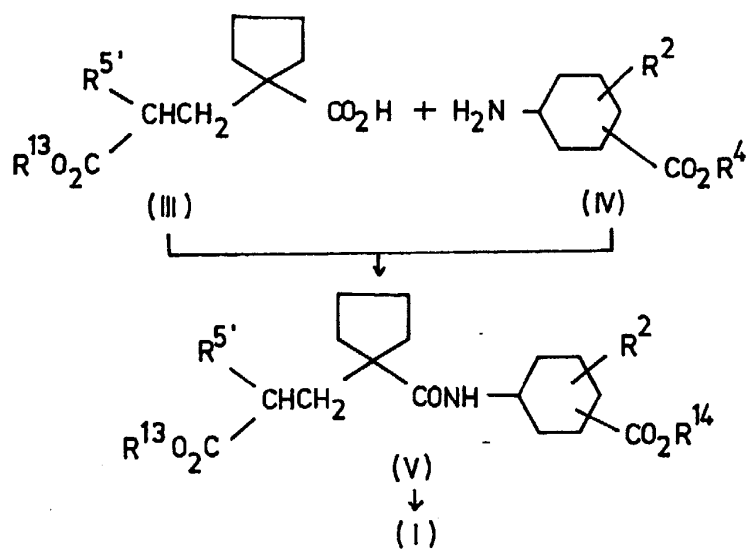


(XLIII) ábra



(XLIV) ábra

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

