

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 249822 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **445754**

(22) Data zgłoszenia: **2023.08.03**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2025.02.10 BUP 06/2025**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2026.06.29 WUP 26/2026**

(51) MKP:

C07F 9/40 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

EWA BURCHACKA, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka, Wrocław, PL

(54) Tytuł:

**Sposób otrzymywania peptydowej pochodnej estru diarylowego kwasu
benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego – Cbz-Ile-Ser-
-AmNaf^P(OPh)₂**

PL 249822 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania peptydowej pochodnej estru diarylowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego – Cbz-Ile-Ser-AmNaf^P(OPh)₂.

W polskim opisie patentowym nr PL 219434 B1 oraz w publikacji Burchacka E., Sieńczyk M., Frick I.-M., Wysocka M., Lesner A., Józef Oleksyszyn J., *Biochimie*, 2014, 103, 137 ujawniano przeciwbakteryjne właściwości chlorowodoru estru difenyłowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego, którego wartość MIC (wartość minimalnego stężenia badanego związku, przy którym obserwuje się całkowite zahamowanie wzrostu badanego mikroorganizmu) względem *S. aureus* (ATTC6638P), *E. coli* (B1451) i *F. magna* (505) wynosiła odpowiednio 14, 2,8 i 1,4 mg/L.

W literaturze naukowej opisano także zastosowanie chlorowodoru estru difenyłowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego jako związku hamującego aktywność ludzkiej katepsyny G (Sieńczyk M., Lesner A., Wysocka M., Legowska A., Pietruszewicz E., Rolka K., Oleksyszyn J., *Bioorg Med Chem.* 2008, 16, 8863). W literaturze naukowej opisano jedynie syntezę chlorowodoru estru difenyłowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego, która obejmowała dwa główne etapy (Burchacka E., Sieńczyk M., Frick I.-M., Wysocka M., Lesner A., Józef Oleksyszyn J., *Biochimie*, 2014, 103, 137). Pierwszy etap obejmował ciąg syntez prowadzący do otrzymania 6-cyjanonaftalen-2-alu. Substrat wyjściowy – diester metylowy kwasu 2,6-dikarboksynaftyłowego poddano reakcji hydrolizy w warunkach zasadowych otrzymując monoester metylowy kwasu 2,6-dwukarboksylonaftalenowego (reakcja A). Następnie przekształcono grupę karboksylową do postaci amidu, otrzymując ester metylowy kwasu 6-karbamoilo-2-naftalenokarboksylowego (reakcja B). W kolejnym etapie przeprowadzono dehydratację, skutkującą powstaniem estru metylowego kwasu 6-cyano-2-naftalenokarboksylowego (reakcja C). W wyniku redukcji grupy estrowej otrzymano 6-cyano-2-hydroksymetylonaftalen (reakcja D), utleniony dalej metodą Swerna do postaci 6-cyjanonaftalen-2-alu (reakcja E). W drugim etapie syntezy przeprowadzono reakcję amidoalkilowania otrzymanego aldehydu z fosforem trójfenyłowym i karbaminianem benzylu we wrzącym kwasie octowym (reakcja F). Otrzymany w ten sposób ester difenyłowy kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-cyano)naftylo]metanofosfonowego nasycano gazowym chlorowodorem, a powstały iminoetar poddano reakcji z metanolem z roztworem amoniaku (NH₃/MeOH) (reakcja G), otrzymując Cbz-AmNph^P(OPh)₂.

Peptydowa pochodna estru diarylowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego – Cbz-Ile-Ser-AmNaf^P(OPh)₂ może stanowić nową alternatywę dla obecnie dostępnych antybiotyków, które ze względu na zwiększającą się lekooporność mikroorganizmów często stają się nieskuteczne w ich zwalczaniu.

Związek o wzorze 1, ze względu na swoje zastosowanie i polepszone właściwości przeciwbakteryjne, może przyczynić się do opracowania nowych leków pomocnych w prewencji chorób bakteryjnych oraz uzyskania antybiotyków opartych na jego strukturze chemicznej.

Peptydowa pochodna estru diarylowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego – Cbz-Ile-Ser-AmNaf^P(OPh)₂ należy do grupy związków o nowym mechanizmie działania nie stosowanym do tej pory w terapii przeciwbakteryjnej. Inhibitory tego typu hamują aktywność proteaz serynowych, które mogą być kluczowe dla wirulencji i/lub żywotności patogennych bakterii.

Sposób wytwarzania peptydowej pochodnej estru diarylowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego – Cbz-Ile-Ser-AmNaf^P(OPh)₂ o wzorze 1 obejmujący następujące etapy: diester metylowy kwasu 2,6-dikarboksynaftyłowego poddaje się reakcji hydrolizy w warunkach zasadowych, otrzymując monoester metylowy kwasu 2,6-dwukarboksylonaftalenowego, następnie grupę karboksylową przekształca się do postaci amidu, otrzymując ester metylowy kwasu 6-karbamoilo-2-naftalenokarboksylowego, w kolejnym etapie przeprowadza się dehydratację, skutkującą powstaniem estru metylowego kwasu 6-cyano-2-naftalenokarboksylowego, po czym w wyniku redukcji grupy estrowej otrzymuje się 6-cyano-2-hydroksymetylonaftalen, utleniony dalej metodą Swerna do postaci 6-cyjanonaftalen-2-alu, następnie prowadzi się reakcję amidoalkilowania otrzymanego aldehydu z fosforem trójfenyłowym i karbaminianem benzylu we wrzącym kwasie octowym, charakteryzuje się tym, że otrzymany w ten sposób ester difenyłowy kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-cyano)naftylo]metanofosfonowego poddaje się reakcji z heksametylodisilazydem, a następnie prowadzi się hartowanie 2M r-em HC1 w wodzie. W następnym etapie grupę benzyloksykarbaminianową odblokowuje się przy użyciu palladu na węglu, a następnie przeprowadza się sprzęganie dipeptydu Cbz-Ile-Ser(t-Bu)-OH z wykorzystaniem HOBt i EDC,

po czym w ostatnim etapie – w celu usunięcia grypy blokującej – do mieszaniny reakcyjnej dodaje się trifluoroetanol w dichlorometanie otrzymując Cbz-Ile-Ser-AmNaf^P(OPh)₂.

Zasadnicze korzyści wynikające z wynalazku polegają na polepszonej aktywności antybakteryjnej nowego związku – Cbz-Ile-Ser-AmNaf^P(OPh)₂ (wartość IC₅₀) w porównaniu do opisywanego w literaturze chlorowodoreku estru diarylowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego i/lub komercyjnie dostępnego antybiotyku – gentamycyny względem bakterii *E. coli*. Przedstawiony związek o wzorze 1 wykazuje ponad tysiąc razy wyższą aktywność antybakteryjną względem *E. coli* (IC₅₀ = 0.03 μM) i ponad piętnaście razy wyższą aktywność antybakteryjną względem *S. aureus* (IC₅₀ = 0.4 μM) niż związek kontrolny – opisany w literaturze chlorowodorek estru difenyloвого kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego (odpowiednio IC₅₀ 35 i 7.4 μM). Aktywność antybakteryjną dla związku o wzorze 1 względem *E. coli* jest nieco wyższa niż gentamycyny, a wartości IC₅₀ wynoszą odpowiednio 0.03 i 0.04 μM. Podobnego rzędu wartości IC₅₀ zaobserwowano zarówno dla związku o wzorze 1 (IC₅₀ = 0.4 μM) jak i gentamycyny (IC₅₀ = 0.2 μM) względem szczepów *S. aureus*, jednakże aktywność względem bakterii *S. aureus* związku o wzorze 1 jest wciąż utrzymana na poziomie działania komercyjnie dostępnych antybiotyków.

Dodatkowo opisana metoda syntezy przedmiotu wynalazku nowego związku Cbz-Ile-Ser-AmNaf^P(OPh)₂ nie została dotychczas opisana w literaturze naukowej i patentowej. Jedynie synteza związku pośredniego Cbz-AmNaf^P(OPh)₂ była przedmiotem artykułu naukowego jak wyżej wspomniano. Procedura syntezy opisana w przykładzie wykonania przedmiotu wynalazku Cbz-Ile-Ser-AmNaf^P(OPh)₂ wykazuje różnice w porównaniu do przedłożonego w literaturze (Fig. 1, etap 2G), co prowadzi do wzrostu wydajności otrzymania produktu z 28% do 80–90%. Dodatkowy etap procesu hartowania 2M r-rem HCl w wodzie, pozwala z większą wydajnością na konwersję grupy cyjanowej do amidyny, w porównaniu do klasycznie używanej reakcji Pinnera, gdzie grupy cyjanowe przekształcane są w grupy amidynowe poprzez iminoeterowy związek pośredni i dodanie amoniaku w alkoholu.

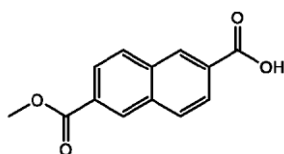
Przedmiot wynalazku został bliżej przedstawiony w przykładach jego wykonania oraz na rysunku, na którym:

Fig. 1 przedstawia stan techniki – schemat syntezy chlorowodoru estru difenylowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego: (A) KOH/MeOH, 1,4-dioksan; (B) ClCH₂CH₂Cl, SOCl₂, CH₂Cl₂, NH₃/MeOH; (C) 1,4-dioksan, pirydyna, TFAA; (D) LiBFH₄, THF; (E) chlorek oksalilu, CH₂Cl₂, DMSO, Et₃N; (F) fosforyn trójfentylowy, karbaminian benzylu, AcOH; (G) HCl, CHCl₃, EtOH, NH₃/MeOH.

Przykład 1. Przebieg syntezy Cbz-Ile-Ser-AmNaf^P(OPh)₂

Otrzymywanie monoestru metylowego kwasu 2,6-dwukarboksylonaftalenowego

W kolbie okrągłodennej 500 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 0,061 mol diestru metylowego kwasu 2,6-dikarboksynaftylowego i zalano go 100 ml 1,4-dioksanu. Całość ogrzewano w temperaturze 90°C pod chłodnicą zwrotną aż do całkowitego rozpuszczenia substratu. Do mieszaniny wdroplono metanolowy roztwór KOH (4g KOH/ 40 ml MeOH), czemu towarzyszyło wytrącenie się białego, serowatego osadu. Reakcję prowadzono przez 2 godziny w temperaturze 90°C. Otrzymany osad odsączono pod próżnią, przemywając go eterem dietylowym i rozpuszczono w 1 l wody destylowanej. nierozpuszczalne składniki mieszaniny odsączono na lejku bibułowym. Klarowny, lekko opalizujący przesącz zakwaszono 3M kwasem solnym do pH około 2.0, czemu towarzyszyło wytrącenie się białego, galaretowatego osadu. Osad odsączono pod próżnią przemywając go wodą destylowaną i suszono w eksykatorze do stałej wagi nad P₂O₅.



Nazwa: monoester metylowy kwasu 2,6-dwukarboksylonaftalenowego

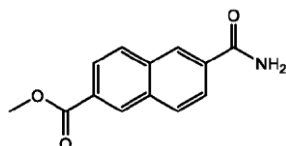
Wydajność reakcji: 94%

Masa molowa: 230,22 g/mol

Rf: 0,25 (CHCl₃:MeOH/9:1)

Otrzymywanie estru metylowego kwasu 6-karbamoilo-2-naftalenokarboksylowego

W kolbie okrągłodennej 500 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 0,043 mol monoestru metylowego kwasu 2,6-dwukarboksylonaftalenowego, zalano go 320 ml chlorku etylenu i dodano 165 ml chlorku tionylu. Powstałą mleczną zawiesinę ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny. Rozpuszczalniki organiczne odparowano na wyparce rotacyjnej, po czym dwukrotnie zalano toluenem i odparowano. Powstały biały osad rozpuszczono w dichlorometanie i dodano 13,5 ml 7M roztworu amoniaku w metanolu, czemu towarzyszyło wytrącanie się białego osadu. Zawiesinę mieszało w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę, po czym odsączono osad pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywając go dichlorometanem. Produkt suszono w eksykatorze do stałej wagi nad P_2O_5 . Otrzymano 0,030 mol (6,83 g) produktu.



Nazwa: ester metylowy kwasu 6-karbamoilo-2-naftalenokarboksylowego

Wydajność: 70%

Masa molowa: 229,24 g/mol

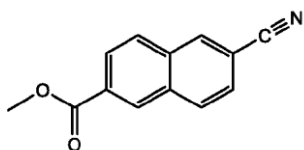
Rf: 0,40 ($CHCl_3$:MeOH/9:1)

HPLC: czas elucji 12,549 min.

MS: m/z 230,3 (M+H)⁺

Otrzymywanie estru metylowego kwasu 6-cyjano-2-naftalenokarboksylowego

W kolbie okrągłodennej 250 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 0,018 mol estru metylowego kwasu 6-karbamoilo-2-naftalenokarboksylowego, zalano do 60 ml 1,4-dioksanu i dodano 3,7 ml pirydyny, po czym całość mocno schłodzono w łaźni lodowej. Do mlecznej zawiesiny wkroplono 30 ml bezwodnika trójtfluorooctowego. Reakcję prowadzono dalej w temperaturze pokojowej przez 48 godzin. Klarowną, żółtawą mieszaninę poreakcyjną przelano do ok. 300 ml wody destylowanej i ekstrahowano trzy razy ok. 100 ml octanu etylu. Ekstrakty organiczne połączono i przemyto cztery razy ok. 100 ml wody destylowanej, po czym suszono nad bezwodnym $MgSO_4$. Środek suszący odsączono na lejku bibułowym. Rozpuszczalnik organiczny z przesączu odparowano na wyparce rotacyjnej. Otrzymany olej rozpuszczono w niewielkiej ilości chloroformu i przesączono przez Silica Gel 60 rozpuszczony w chloroformie. Rozpuszczalnik organiczny z przesączu odparowano na wyparce rotacyjnej, czemu towarzyszyła krystalizacja produktu w postaci białego osadu.



Nazwa: estrer metylowy kwasu 6-cyjano-2-naftalenokarboksylowego

Wydajność: 55%

Masa molowa: 211,22 g/mol

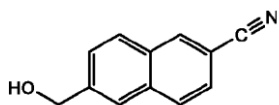
Rf: 0,77 ($CHCl_3$:AcOEt/4:1)

HPLC: czas elucji 17,957 min.

Otrzymywanie 6-cyjano-2-hydroksymetylnaftalenu

W kolbie okrągłodennej 500 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 0,010 mol estru metylowego kwasu 6-cyjano-2-naftalenokarboksylowego i rozpuszczono go w 130 ml tetrahydrofuranu (THF). Do roztworu dodano 0,11 mol LiCl oraz 0,11 mol $NaBH_4$. Mleczną mieszaninę mieszało przez 1 godzinę po czym dodano 130 ml alkoholu etylowego (EtOH). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 48 godzin, czemu towarzyszyło wytrącenie się białego osadu. Do mieszaniny dodawano porcjami 5% roztwór kwasu cytrynowego aż do całkowitego rozpuszczenia osadu i uzyskania klarownej mieszaniny. Odparowano THF i EtOH na wyparce rotacyjnej. Otrzymaną fazę wodną ekstra-

howano czterokrotnie 100 ml chloroformu. Ekstrakty organiczne połączono po czym przemyto dwukrotnie 100 ml wody destylowanej i dwukrotnie 100 ml solanki. Fazę organiczną suszono nad bezwodnym MgSO_4 , a środek suszący odsączono na lejku bibułowym. Rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. W trakcie odparowywania produkt krystalizował w postaci białego osadu.



Nazwa : 6-cyjano-2-hydroksymetylnaftalen

Wydajność: 83%

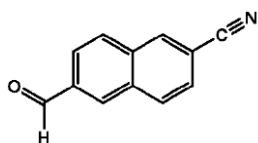
Masa molowa: 183,21 g/mol

Rf: 0,20 (CHCl_3 :AcOEt/4:1)

HPLC: czas elucji 13,478 min.

Otrzymywanie 6-cyjanonaftalen-2-alu

W celu otrzymania 6-cyjanonaftalen-2-alu wykorzystano utlenianie metodą Swerna. W kolbie okrągłodennej 250 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i wkraplacz umieszczono 0,66 ml chlorku oksalilu oraz 10 ml absolutnego dichlorometanu. Całość schłodzono w łaźni chłodzącej (metanol, ciekły azot) do temperatury -80°C i wdroplono roztwór DMSO w absolutnym dichlorometanie (1,19 g DMSO/ 4 ml CH_2Cl_2) po czym wdroplono roztwór 6-cyjano-2-hydroksymetylnaftalenu (0,0056 mol) w absolutnym CH_2Cl_2 i prowadzono reakcję przez 2,5 godziny. Reakcję przerwano wkraplając 5 ml Et_3N i dużą ilość nasyconego roztworu NH_4Cl . Mieszaninę poreakcyjną ekstrahowano trzykrotnie 100 ml chlorku metylenu. Ekstrakty organiczne połączono i trzykrotnie przemyto 100 ml solanki, a następnie suszono nad bezwodnym MgSO_4 . Środek suszący odsączono na lejku bibułowym a rozpuszczalnik organiczny odparowano na wyparce rotacyjnej, czemu towarzyszyła krystalizacja produktu w postaci żółtobrazowego osadu.



Nazwa: 6-cyjanonaftalen-2-al

Wydajność: 88%

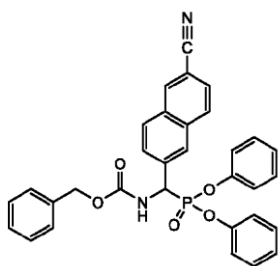
Masa molowa: 181,19 g/mol

Rf: 0,61 (CHCl_3 :AcOEt/4:1)

HPLC: czas elucji 16,278 min.

Otrzymywanie estru difenyłowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-cyjanoinaftylo]metanofosfonowego

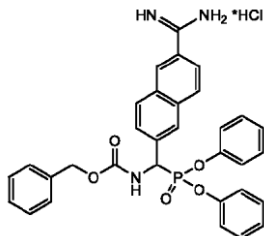
W kolbie okrągłodennej 250 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 0,0049 mol 6-cyjanonaftalen-2-alu i rozpuszczono w 6 ml kwasu octowego. Dodano 0,0049 mol karbaminianu benzyłu oraz 1,4 ml (0,0049 mol) fosforynu trójfenyłowego. Całość ogrzewano w temperaturze 80°C przez ok. 2 h. Lotne składniki odparowano na wyparce rotacyjnej, a otrzymany osad zalano niewielką ilością metanolu i krystalizowano w temperaturze -20°C . Wykrystalizowany produkt w postaci białych kryształów odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostawiono do wyschnięcia.



Nazwa: ester difenylowy kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-cyjano)naftylo]metano-fosfonowego
 Wydajność: 9%
 Masa molowa: 548,53 g/mol
 Rf: 0,90 (CHCl₃:MeOH/9:1)
 HPLC: czas elucji 20,732 min.
 MS: m/z (M+H)⁺ 549,4/550,3

Otrzymywanie chlorowodorku estru difenylowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego

W okrągłodennej kolbie dwuszyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 1,24 mmol estru difenylowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-cyjano)naftylo]metanofosfonowego i dodano 5 ml roztworu bis(trimetylosililo)amidku litu (LiHMDS, 1,0 M w THF). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej przez noc na mieszadle magnetycznym. Następnie reakcję zatrzymano 2,0 M roztworem HCl w łaźni lodowej i mieszano w temperaturze pokojowej przez kolejne 2 godziny. THF w mieszaninie usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, aby uzyskać zawiesinę. Po odwirowaniu tej zawiesiny wytrącił się osad, który oczyszczono metodą preparatywnej HPLC w układzie faz odwróconych, otrzymując żądany produkt w postaci białej substancji stałej.

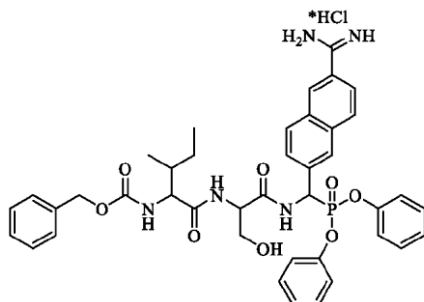


Nazwa: chlorowodorek estru difenylowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego

Wydajność: 86%
 Masa molowa: 565,57 g/mol
 Rf: 0,34 (CHCl₃:MeOH:AcOH/20:10:1)
 HPLC: czas elucji 14,082 min.
 MS: m/z (M+H)⁺ 566,4/567,4

Synteza Cbz-Ile-Ser-AmNph^P(OPh)₂

W kolbie dwuszyjnej 50 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i barbotkę umieszczono 0,035 mmol chlorowodorku estru difenylowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego i rozpuszczono w 10 ml metanolu, po czym dodano niewielką ilość Pd-C. Do mieszaniny reakcyjnej wprowadzano gazowy wodór przez ok 2,5 godziny. Mieszaninę poreakcyjną przesączono przez filtr strzykawkowy. Rozpuszczalnik z przesączu odparowano na wyparce rotacyjnej. Otrzymano 9,3 μmol estru difenylowego kwasu amio-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego, którego natychmiast użyto w reakcji sprzęganiu peptydu z wykorzystaniem HOBt i EDC. W kolbie okrągłodennej 50 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 9,3 μmol HOBt, 9,3 μmol EDC i 9,3 μmol dipeptydu Cbz-Ile-Ser(t-Bu)-OH. Całość rozpuszczono w 30% roztworze TFE/CH₂Cl₂ i mieszano przez 5 minut. Do mieszaniny dodano 9,3 μmol chlorowodorku estru difenylowego kwasu amio-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego rozpuszczonego w 30% TFE/CH₂Cl₂. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po tym czasie dodano kolejną porcję HOBt (18,6 μmol) i EDC (18,6 μmol) i kontynuowano reakcję przez 24 godziny. Lotne składniki mieszaniny reakcyjnej usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem a do kolby z mieszaniną reakcyjną dodano 50% roztwór TFA w CH₂Cl₂ i mieszano przez 2 h w temperaturze pokojowej. Następnie lotne składniki mieszaniny reakcyjnej usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i powstały osad oczyszczono metodą preparatywnej HPLC w układzie faz odwróconych, otrzymując żądany produkt w postaci dwóch diastereoizomerów w postaci białej substancji stałej.



Nazwa: Cbz-Ile-Ser(t-Bu)-6-AmNph^P(OPh)₂ (**wzór 1**)

Masa molowa: 821,91 g/mol

Rf: 0,46 (CHCl₃:MeOH:AcOH/20:10:1)

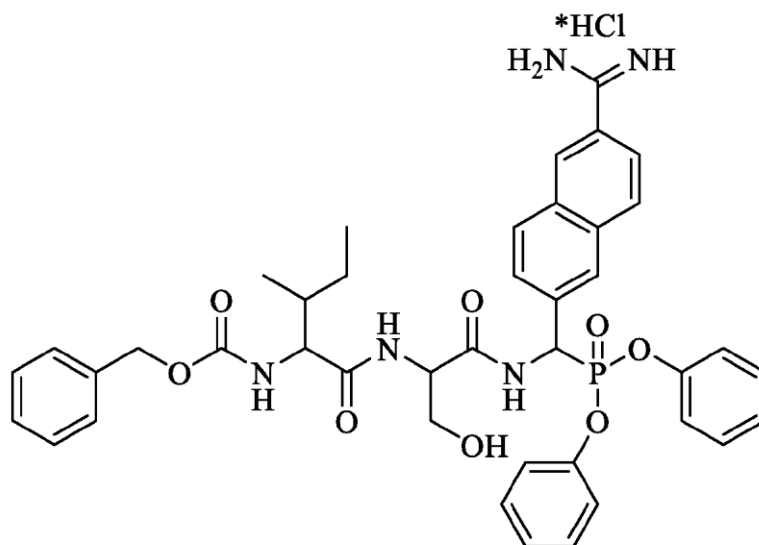
HPLC: czas elucji 15.10–15.40 min.

MS: m/z (M+H)⁺ 822,6/823,5

Zastrzeżenie patentowe

1. Sposób wytwarzania peptydowej pochodnej estru diarylowego kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-amidyno)naftylo]metanofosfonowego – Cbz-Ile-Ser- AmNaf^P(OPh)₂ o wzorze 1 obejmujący następujące etapy: diester metylowy kwasu 2,6-dikarboksynaftyłowego poddaje się reakcji hydrolizy w warunkach zasadowych otrzymując monoester metylowy kwasu 2,6-dwukarboksylonaftalenowego, następnie grupę karboksylową przekształca się do postaci amidu, otrzymując ester metylowy kwasu 6-karbamoilo-2-naftalenokarboksylowego, w kolejnym etapie przeprowadza się dehydratację, skutkującą powstaniem estru metylowego kwasu 6-cyjano-2-naftalenokarboksylowego, po czym w wyniku redukcji grupy estrowej otrzymuje się 6-cyjano-2-hydroksymetylnaftalen, utleniony dalej metodą Swerna do postaci 6-cyjanonaftalen-2-alu, następnie prowadzi się reakcję amidoalkilowania otrzymanego aldehydu z fosforynem trójfenylowym i karbaminianem benzylu we wrzącym kwasie octowym **znamienny tym**, że otrzymany w ten sposób ester difenyłowy kwasu benzyloksykarbonylamino-[(6-cyjano)naftylo]metanofosfonowego poddaje się reakcji z heksametylodysilazydkiem, hartując następnie 2M r-em HCl, w kolejnym kroku przeprowadza się usunięcie grupy blokującej przy użyciu palladu na węglu, a następnie przeprowadza się sprzęganie dipeptydu Cbz-Ile-Ser(t-Bu)-OH z wykorzystaniem HOBt i EDC; w ostatnim etapie – w celu usunięcia grypy blokującej – do mieszaniny reakcyjnej dodaje się trifluoroetanol w dichlorometanie otrzymując Cbz-Ile-Ser-AmNaf^P(OPh)₂.

Rysunki



Wzór 1

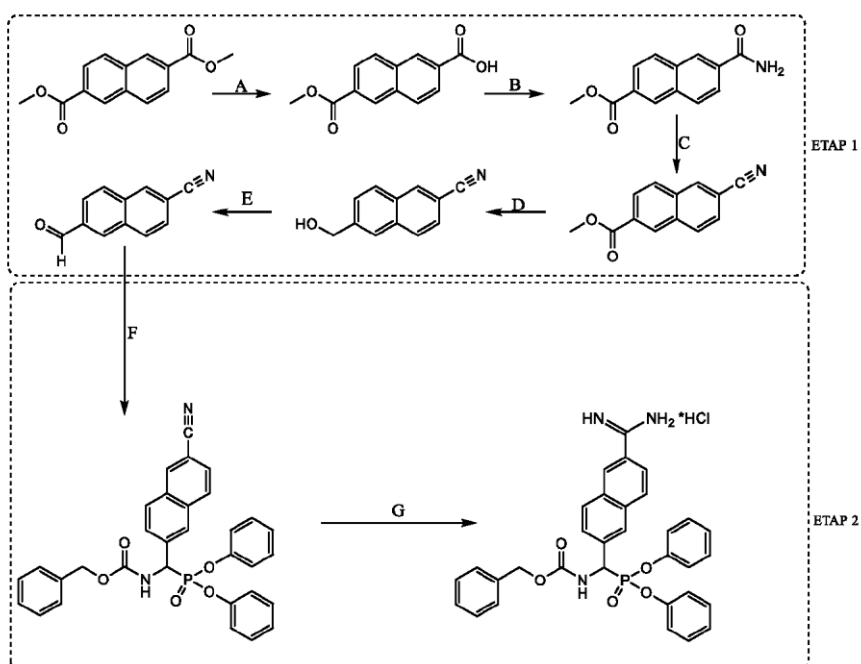


Fig. 1 Stan tehniki