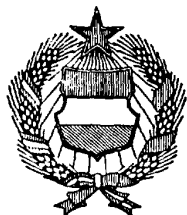


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 188 439

A bejelentés napja: (22) 83. 03. 22.

(21) 950/83

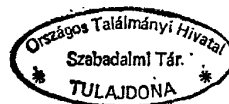
A bejelentés elsőbbsége: (33) DE: (32) 82. 03. 23. (31) (P 32 10 496.0)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 01. 28.

Megjelent: (45) 1988. 02. 28.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄

C 07 K 5/06



Feltaláló(k): (72)

URBACH Hansjörg, Kronberg am Taunus, HENNING Rainer,
Frankfurt am Main, TEETZ Volker, Hofheim am Taunus, WISS-
MANN Hans, Bad Soden am Taunus, BECKER Reinhard, Wiesba-
den, vegyészek, DE

Szabadalmaz: (73)

Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, DE

(54) ELJÁRÁS HEXAHIDRO-INDOLLAL SZUBSZTITUÁLT AMINOSAV-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEK
HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű biciklikus aminosav-származékok és fiziológiailag elfogadható sói, valamint ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. Az (I) általános képletben

n jelentése 1,

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben metoxycsoporttal szubsztituált benzilcsoport,

R¹ jelentése metil-, -amino-butil-, p-(rövidszénláncú)-alkoxi-benzilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

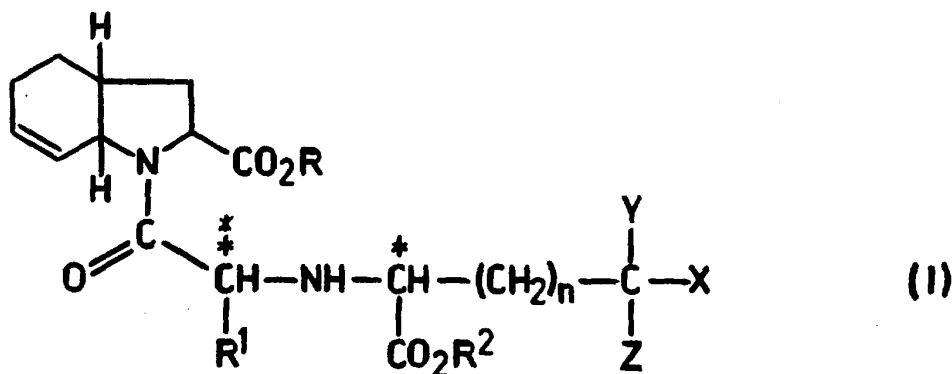
Y jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

Z jelentése hidrogénatom, vagy

Y és Z jelentése együtt egy oxigénatom,

X jelentése fenilcsoport,

ahol a 2, 3a és 7a helyzetű, illetve az (I) általános képletben a —CO₂R² csoportot hordozó és csillaggal jelölt kiralitás-centrumok R- vagy S-konfigurációjúak, és az R¹ csoportot hordozó és kettős csillaggal jelölt kiralitás-centrum S-konfigurációjú.



A találmány tárgya eljárás hatóanyagként új (I) általános képletű biciklikus aminosav-származékokat vagy annak fiziológiailag elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint a hatóanyagok előállítására.

Az (I) általános képletben
n jelentése 1,

R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben metoxicsoporthal szubsztituált benzilcsoport,

R¹ jelentése metil-, ω-amino-butyl-, p-(rövidszénláncú)-alkoxi-benzilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,
Z jelentése hidrogénatom vagy

Y és Z együtt egy oxigénatomot jelentenek,

X jelentése fenilcsoport.

Sóként elsősorban az alkáli- és földalkálisók, fiziológiailag elfogadható aminosavak sói és szerves savak, így például a sósav, hidrogénbromid, kénsav, maleinsav és fumársav sói jöhetnek szóba.

Az alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú.

A biciklusos gyűrű 3a és 7a helyzetű hidrogénatomjainak előnyös térállásakor a karboxilcsoport két lehetséges konfigurációban állhat, exo-állásban (lásd az (Ia) képletű csoportot) és endo-állásban (lásd az (Ib) képletű csoportot).

A 2-helyzetű karboxilcsoport endo-állása úgy határozható meg, hogy a karboxilcsoport a biciklus hatos gyűrűje felé, vagyis a biciklus konkáv oldala felé fordul.

Ennek megfelelően a 2-helyzetű karboxilcsoport exo-állása úgy határozható meg, hogy a karboxilcsoport a megfelelő hidró-hidrogénatom felé fordul.

Az (I) általános képletben királis szénatomok vannak a 2, 3a és 7a, valamint az oldallánc csillaggal megjelölt helyein. A találmány oltalmi körébe tartoznak a megfelelő centrumok R- és S-konfigurációi, illetve a kettős csillaggal jelölt centrum S-konfigurációja. Az (I) általános képletű vegyületek tehát optikai izomerek, diasztereomerek, racémátok, valamint ezek keveréke formájában fordulhatnak elő. Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a biciklusos rendszer 2-helyzetű szénatomja, valamint az oldallánc egyik csillaggal jelzett szénatomja S-konfigurációban áll.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

n jelentése 1,

R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R¹ jelentése metil-, ω-amino-butyl- vagy metoxibenzilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése fenilcsoport.

Külön kiemeljük azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben n jelentése 1, R jelentése hidrogénatom, R¹ jelentése metilcsoport, X jelentése fenilcsoport, R jelentése hidrogénatom vagy etilcsoport, a biciklus cisz-konfigurációjú, a karbo-

xilcsoport exo- vagy endo-állású és a csillaggal jelölt szénatom, valamint a 2-helyzetű szénatom S-konfigurációjú.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületek, a képletben n, R¹, R², X, Y és Z jelentése a fenti, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben W jelentése hidrogénatom vagy egy savval lehasítható csoport, előnyösen terc-butilcsoport, a peptidkémiai szokásos amidképzési módszerrel, és adott esetben a kapott, W helyén savval lehasítható csoportot tartalmazó vegyületet savval kezeljük, és adott esetben a kapott, R² helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet savas vagy bázisos kezeléssel szabad karbonsavvá alakítjuk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében Y és Z egy oxigénatomot jelent,

b.) egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

R¹ és W jelentése a fenti, egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R² és X jelentése a fenti, a Michael-reakció (Organikum, 492 /1967/) szerint, és adott esetben a kapott W helyén savval lehasítható csoportot tartalmazó vegyületet savval kezeljük, és adott esetben a kapott R² helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet vagy bázisos kezeléssel szabad savvá alakítjuk, vagy

b.) egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

R¹ és W jelentése a fenti, egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R² jelentése a fenti, és a kapott vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

X jelentése a fenti, a Mannich-reakció (Bull. Soc. Chim. France 625 /1973/) szerint, és adott esetben a kapott W helyén savval lehasítható csoportot tartalmazó vegyületet savval kezeljük, és adott esetben a kapott, R² helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet savas vagy bázisos kezeléssel savvá alakítjuk; vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

Y és Z jelentése hidrogénatom, egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

R¹ és W jelentése a fenti, egy (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R² és X jelentése a fenti, és a kapott Schiff-bázist elektronikus úton vagy redukálószerrel, így például nátrium-bórhidriddel vagy nátrium-ciánbórhidriddel redukáljuk és adott esetben a kapott W helyén savval lehasítható csoportot tartalmazó vegyületet savval kezeljük, és adott esetben a kapott, R² helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet savas vagy bázisos kezeléssel szabad savvá alakítjuk; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

Y jelentése hidroxilcsoport és

Z jelentése hidrogénatom, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében

Y és Z együtt egy oxigénatomot jelentenek, alkálifém-bórhidriddel redukálunk, és a kapott (I) általános képletű vegyületet adott esetben olyan (I) általános képletű észterre alakítjuk, amelynek képletében

R jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy adott esetben metoxicsopottal szubsztituált benzilcsoport, és az (I) általános képletű vegyületet adott esetben fiziológiailag elfogadható sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt (III) általános képletű vegyületekben a 3a és 7a helyzetű hidrogénatomok egymáshoz képest cisz-konfigurációban állnak, és a 2-helyzetű $\text{—CO}_2\text{W}$ csoport a biciklusos gyűrűrendszerhez exo- vagy endo-állású. A (III) általános képletben W jelentése hidrogénatom vagy egy savval lehasítható csoport.

A (III) általános képletű vegyületek előállíthatók, oly módon, hogy egy (IX) általános képletű vegyületbe, melynek képletében

R^2 , jelentése 1–6 szénatomos alkil- vagy 7–8 szénatomos fenil-alkilcsoport, egy acilezőszerrel beviszük a —COR^3 csoportot, melynek képletében

R^3 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, 5–9 szénatomos cikloalkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsopott, fenil-, feniloxi-, fenil-(1–4 szénatomos)alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxicsopott, a kapott (X) általános képletű vegyületet, a képletben

R^2 , és R^3 jelentése a fenti, (XI) általános képletű vegyületek sztereoizomer keverékévé ciklizáljuk, a képletben

R^2 , és R^3 jelentése a fenti, és a hidfő-szénatomokon lévő hidrogénatomok cisz-konfigurációjúak, és a kapott sztereoizomer keveréket, amelyben attól függően, hogy a (IX) általános képletű vegyületek R-, S-konfigurációjú vagy racém keverékéből indulunk ki, a (XIb) és (XIc), illetve (XIa) és (XIc) képletű diaszteromer párok, illetve ezek keveréke fordul elő, adott esetben az enantiomerek, diaszteromer párok vagy racémátok előzetes szétválasztása után (III) általános képletű vegyületté szappanosítjuk, a képletben W jelentése hidrogénatom, és adott esetben olyan (III) általános képletű vegyületté észterezzük, melynek képletében W jelentése egy savval lehasítható csoport.

A (IX) általános képletű vegyületek szintézisének a (XII) általános képletű allil-glicin-észterből kell kiindulni, a képletben

R^2 , jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy 7–8 szénatomos fenil-alkilcsoport, előnyösen 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport.

Az allil-glicin-észter felhasználható racém vegyületeként vagy optikailag tiszta R- vagy S-formában. A racém allil-glicin szintézisét a Monatshefte der Chemie 85, 1071 (1954) ismerteti; az R- és S-vegyületekét a J. Biol. Chem. 223, 40 (1955). Az észterezést a szerves kémia szokásos módszerei szerint végezzük. Az etilészter előállítását az idézett Monatshefte der Chemie cikk ismerteti. A (XII) általános képletű vegyületet krotónaldehiddel szerves oldószerben vízleválasztás közben (IX) általános képletű Schiff-bázissá alakítjuk. A reakciót -40°C és $+80^\circ\text{C}$ közötti, előnyösen $+20^\circ\text{C}$ hőmérsékleten végezzük. Szerves oldószerként aprotikus oldó-

szereket, így például benzolt, toluolt, szén-tetrakloridot vagy kloroformot használunk. A reakcióvizet egy vízmegkötőszerezrel, így például MgSO_4 -gyel, Na_2SO_4 -gyel, molekulárszűrővel vagy szerves segédanyaggal, például ortohangyasavészterrel vagy azeotróp vízleválasztással eltávolítjuk a reakcióegyensúlyból.

A Schiff-bázist előnyösen aprotikus oldószerben, így metilén-kloridban, kloroformban, toluolban vagy dimetil-formamidban bázis, például trietilamin, piridin vagy más aminok jelenlétében egy acilező szerrel, így például egy savkloriddal a (X) általános képletű diénamiddá acilezzük. A reakciót -80°C és $+40^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük. Előnyösen -80°C hőmérsékleten kezdjük és 20°C hőmérsékleten teljessé tesszük.

A —COR^3 csoportot átvivő acilező szerben R^3 előnyös jelentése fenil-, terc-butoxi-, metil-, metoxi- vagy etoxicsopott. A (X) általános képletű vegyületet előnyösen egy magas forráspontú szerves oldószerben melegítjük és intramolekuláris Diels-Alder-reakcióval (XIa-d) képletű biciklusos aminosavszármazékká ciklizáljuk, amely sztereoizomer keverék formájában válik le. Oldószerként olyanokat használunk, melyek $80\text{--}250^\circ\text{C}$ közötti forrásponttal rendelkeznek, így például toluolt, xilolt vagy diklór-benzolt. A termolízis alacsonyabb forráspontú oldószerben is elvégezhető nyomás alatt. A termolízist előnyösen $100\text{--}180^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük normál nyomáson. A reakcióedény üvegfelületének dezaktiválására adott esetben bisz-trimetil-szilil-acetamidot vagy más szokásos dezaktiválószerrel, illetve a gyökös mellékreakciók visszaszorítására savmegkötőt és gyökfogót, így például terc-butyl-katecholt adunk a reakcióelegyhez.

A (XIa) és (XIb) képletű endo-cisz-vegyületek és a (XIc) és (XIc) képletű exo-cisz-vegyületek mindig racemátként fordulnak elő a racém (XII) általános képletű allil-glicin-észterek alkalmazása esetén. Ha kiindulási anyagként S-konfigurációjú allil-glicin-észtert használunk, akkor cisz-endo-S-konfigurációjú (XIa) képletű és cisz-exo-konfigurációjú (XIc) képletű aminosavszármazékokat kapunk, ahol az S-konfiguráció a 2-helyzetű szénatomra vonatkozik. Ha R-konfigurációjú allil-glicin-észtert használunk, akkor a 2-helyzetű szénatomján R-konfigurációjú (XIb) és (XIc) képletű aminosavszármazékokat kapjuk. A (XIa)/(XIb) és (XIc)/(XIc) racémátok, illetve a (XIa) és (XIc), valamint (XIb) és (XIc) diasztereomerek a szokásos módon például frakcionált kristályosítással vagy oszlopkromatográfián Kiesel-gélen választathatók szét. A további reakciókhoz a racémátot vagy az optikailag tiszta diasztereomereket használjuk.

Savas vagy bázisos elszappanosítással olyan (III) általános képletű aminosavakat kapunk, melyek képletében W jelentése hidrogénatom. Az aminosavak adott esetben észterezhetők. A (III) általános képletű aminosavak előnyös terc-butilészterét ($\text{W}=\text{terc-butylcsoport}$) a peptidkémiaiban szokásos módon például a sav és izobutilén reakciójával állítjuk elő inert szerves oldószerben (például dioxánban) sav (például kénsav) jelenlétében. Különösen előnyös az alábbi eljárás: A megfelelő aminosav-

vat egy bázissal lehasítható csoporttal, például metil-szulfonil-etoxi-karbonil-csoporttal (MSC; Tesser, Balvert-Geers: *Int. J. Pept. Protein Res.* 7, 295 /1975/) nitrogénatomján acilezzük. A karbonsavat semleges vagy enyhén bázikus pH-tartományban terc-butanollal szerves oldószerben, például piridinben propil-foszfonsav-anhidrid jelenlétében a megfelelő terc-butilészterre alakítjuk. Az MSC-védőcsoportot erősen lúgos közegben lúggal vizes oldószerben lehasítva kapjuk a (III) általános képletű terc-butilésztert ($W = \text{terc-butilcsoport}$).

Az (I) általános képletű vegyületek előállításához kiindulási anyagként használt (II) általános képletű vegyületek, melyek képletében n jelentése I, Y és Z jelentése hidrogénatom, R^1 jelentése metilcsoport és R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport és X jelentése fenilcsoport, ismertek (lásd a 37 231 EP szabadalmi bejelentést). A (II) általános képletű vegyületek különböző módon állíthatók elő. Az egyik szintézis a fenti (VII) általános képletű ketonból indul ki, melyet az ismert módon Mannich-reakcióval egy fenti (VI) általános képletű vegyülettel és egy (XIII) általános képletű aminosav-észterrel, a képletben R^1 jelentése a fenti és W jelentése egy hidrogenolitikusan vagy savval lehasítható csoport, előnyösen benzil- vagy terc-butilcsoport, egy (XIV) általános képletű vegyületté alakítunk, a képletben R^1 , R^2 , X és W jelentése a fenti, azzal a megszorítással, hogy ha W jelentése egy hidrogenolitikusan lehasítható csoport, előnyösen benzilcsoport, akkor R^2 jelentése W jelentésétől eltérő. Ha a W csoportot hidrogenolitikusan, például palládium segítségével lehasítjuk, akkor 3 molekvivalens hidrogén felvételével olyan (II) általános képletű vegyületet kapunk, melynek képletében Y és Z jelentése hidrogénatom. Ha a hidrogénfelvételt 1 molekvivalens után megszakítjuk, olyan (II) általános képletű vegyületet kapunk, melynek képletében n jelentése I és Y és Z együtt oxigénatomot jelentenek. Ez a vegyület előállítható úgy is, hogy a (XIV) általános képletű vegyületek W csoportját savval, például trifluor-ecetsavval vagy sósavval inert szerves oldószerben, például dioxánban lehasítjuk.

A (XIV) általános képletű vegyületek előállíthatók az (V) általános képletű vegyületek és a (XIII) általános képletű vegyületek Michael-addíciójával az ismert módon. Ez az eljárás előnyösen alkalmazható olyan (XIV) általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése etilcsoport és X jelentése fenilcsoport.

A (XIV) általános képletű vegyületek diasztereo-mer keverék formájában izolálhatók. Előnyös (XIV) általános képletű diasztereomerek azok, melyekben a csillaggal jelölt királis szénatomok S-konfigurációjúak. Ezek elválaszthatók például kristályosítással vagy Kiesel-gélen végzett kromatográfiával. A W csoport utólagos lehasítása közben a királis szénatomok megtartják konfigurációjukat.

A találmány szerinti eljárásban másik kiindulási anyagként használt (IV) általános képletű vegyületek előállíthatók a (III) általános képletű vegyületekből egy (XV) általános képletű nitrogénatomján

védett 2-amino-karbonsavval reagáltatva, a képletben V jelentése egy védőcsoport és R^1 jelentése a fenti. A V védőcsoport, melyet a reakció végén ismét eltávolítunk, lehet például terc-butil-karbonilcsoport.

A (II) általános képletű vegyületek és a (III) általános képletű vegyületek reakcióját a peptidkémiai ismert kondenzációs reakció módszerével végezzük, amikor is kondenzálószerként például diciklohexil-karbodiimidet vagy 1-hidroxi-benzotriazolt használunk. A W csoport utólagos savas lehasításához savként előnyösen trifluor-ecetsavat vagy sósavat használunk.

A (III), (IV) és (I) általános képletű vegyületek előállítására fent ismertetett reakció során a közti-termékek megtartják konfigurációjukat a 3a és 7a helyzetű hidrogénatomokon.

A fenti eljárással előállított (III) általános képletű vegyületek keverék formájában nyerhetők, melyek például kristályosítással vagy kromatográfián szétválaszthatók. A (III) általános képletű vegyületek racémátok formájában nyerhetők, és mint ilyenek a fent ismertetett szintézisben felhasználhatók. Felhasználhatók azonban mint tiszta enantiomerek is, amikor is a racémátokat a szokásos módon, például optikailag aktív savakkal vagy bázisokkal végzett sóképzéssel az optikai antipódokra szétválasztjuk. Az eljárással azonban a tiszta enantiomerek is előállíthatók.

Ha az (I) általános képletű vegyületeket racémátok formájában nyerjük, akkor ezek is a szokásos módon, például optikailag aktív savakkal vagy bázisokkal végzett sóképzéssel az enantiomerekre bonthatók vagy kromatográfián szétválaszthatók.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében R jelentése hidrogénatom, belső savak. Mint amfoter vegyületek savakkal vagy bázisokkal sokat képezhetnek. Ezek a sók a szokásos módon, ekvivalens mennyiségű savakkal vagy bázisokkal előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek és sói hosszan tartó, intenzív vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek. Ezek a vegyületek erősen gátolják az angiotensin converting enzimet (ACE-gátlók). Felhasználhatók a különböző eredetű magas vérnyomás leküzdésére. Kombinálhatók más vérnyomáscsökkentő, véredénytágító vagy diuretikus hatóanyagokkal. Ezek tipikus képviselőit ismerteti például az Erhardt-Ruschig: *Arzneimittel*, Weinheim, 1972 könyv. Az (I) általános képletű vegyületekből előállított gyógyszerkészítmények adagolhatók intravenásan szubkután vagy perorálisan.

A dózis orális adagolás esetén 1–100 mg, előnyösen 1–40 mg egységdózisonként átlagsúlyú felnőtt betegeknél. Ez megfelel 0,013–1,3 mg/kg, előnyösen 0,013–0,53 mg/kg napi dózisnak. Ez a dózis súlyos esetekben tovább növelhető, mivel toxikus hatást eddig nem figyeltek meg. A dózis azonban csökkenthető is, első sorban akkor, ha egyidejűleg diuretikumot is adagolunk.

Az (I) általános képletű vegyületek a megfelelő gyógyszerészeti készítmény formájában orálisan vagy parenterálisan adagolhatók. Orális adagoláshoz az aktív anyagot a szokásos adalékanyagokkal,

így hordozó anyagokkal, stabilizátorokkal vagy inert hígító anyagokkal elkeverjük és a szokásos módon alkalmas készítménnyé, így tablettává, drázsává, kapszulává, vizes, alkoholos vagy olajos szuszpenzióvá vagy vizes, alkoholos vagy olajos oldattá alakítjuk. Inert hordozóként használható például a gumi arábikum, magnézium-karbonát, kálium-foszfát, tejcukor, glükóz vagy keményítő, előnyösen kukoricakeményítő. A készítmény a fentiekén kívül lehet száraz vagy nedves granulátum is. Olajos hordozóanyagként vagy oldószerként felhasználhatók például a növényi és állati olajok, így a napraforgóolaj vagy a csukamájolaj.

Szubkután és intravénás adagoláshoz az aktív anyagot vagy annak fiziológiailag elfogadható sóját adott esetben az ismert segédanyagokkal, így oldásközvetítővel, emulgeátorokkal vagy más segédanyagokkal oldattá, szuszpenzióvá vagy emulzióvá alakítjuk.

Oldószerként felhasználhatók például a víz, fi-

ziológias konyhasóoldat vagy alkoholok, így etanol, propándiol vagy glicerín, emellett cukoroldat, így glükóz- vagy mannitoldat vagy a fenti oldószerkeveréke.

Az (I) általános képletű vegyületek rendkívül erős hatását a következő farmakológiai vizsgálatok is mutatják.

Intraduodenális adagolással narkotizált patkányokon 310 ng Angiotensin I-gyel kiváltott reakció 30 perccel az adagolás után 50%-ban gátolható az alábbi dózisokkal (ED_{50}):

1. táblázat

(ha nincs más adat, az (I) általános képletben a 3a és 7a helyzetű hidrogénatomok cisz-konfigurációúak, a 2-helyzetű karboxilcsoport endo-állású és a csillaggal jelzett és a 2-helyzetű szénatomok S-konfigurációúak)

n	X	Y	Z	R ²	R ¹	R	ED ₅₀ (µg/kg)
1	fenil	H	H	—C ₂ H ₅	—CH ₃	H	40
1	fenil	H	H	H	—CH ₃	H	600
1	fenil	H	H	—C ₂ H ₅	—CH ₃	H	80
1	fenil	—O—	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	—CH ₃	H	(A 2-helyzetben R,S-konfiguráció) 390

2. táblázat

(az (I) általános képletben a 3a és 7a helyzetű hidrogénatomok cisz-konfigurációúak, a karboxilcsoport exo-állású és a csillaggal jelzett és a 2-helyzetű szénatom S-konfigurációú)

n	X	Y	Z	R ²	R ¹	R	ED ₅₀ (µg/kg)
1	fenil	H	H	—C ₂ H ₅	—CH ₃	H	70
1	fenil	H	H	H	—CH ₃	H	700
1	fenil	—O—	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	—CH ₃	H	500

A következő példák közelebből megvilágítják a találmány szerinti eljárást, anélkül, hogy a találmány ezekre korlátozódna.

A példákban megadott ¹H-NMR adatokat CDCl₃-ban mértük és (ppm) értékekben adtuk meg. Konkrét adat hiányában az elért kitermelés 40–90% között mozgott.

1. példa

n-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro [1H]indol-2-R,S-endo-karbonsav

a) N-benzoil-N-(butadién-1,3-il)-R,S-allil-glicin-etilészter

28,6 g R,S-allil-glicin-etilésztert feloldunk 140 ml toluolban és 14,0 g krotionaldehidet adunk hozzá. 30 g vízmentes magnézium-szulfát hozzáadása után 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután a magnézium-szulfátot leszűrjük és a toluolt vákuumban leszívjuk. A maradék 44,4 g olaj. 750 ml metilén-kloridot lehűtünk –70 °C hőmér-

sékletre, és 44,4 g trietil-amint és 28,1 g benzoil-kloridot adunk hozzá. Ehhez hozzáadjuk a 44,4 g fenti Schiff-bázist. A reakcióelegyet 2 órán keresztül –75 °C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk 0 °C hőmérsékletre melegezni. Az oldószert szobahőmérsékleten rotációs vákuum desztillálóban leszívjuk. A maradékot toluolban felvesszük, vízzel mossuk, szárítjuk és a toluolt ismét leszívjuk rotációs vákuum desztillálóban. A maradékot Kieselgelen (500 ml) szűrjük egy rövid oszlopon. Az eluálószer metilén-klorid. A metilén-klorid lepárlása után 49 g N-benzoil-N-(butadién-1,3-il)-R,S-allil-glicin-etilésztert kapunk.

¹H-NMR adatok: 1,1–1,4 (t, 3H), 2,7–3,1 (m, 2H), 4,0–4,5 (m, 3H), 4,8–6,8 (m, 8H), 7,3–7,6 (s, 5H)

b) N-benzoil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]-indol-2-R,S-endo-karbonsav-etilészter

49 g N-benzoil-N-(butadién-1,3-il)-R,S-allil-glicin-etilésztert 1000 ml xilolban oldunk és 0,1 g ter-butyl-katecholt és 5 csepp bisz-trimetil-szilil-acetamidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 6 órán

keresztül nitrogén atmoszférában visszafolytatás közben forraljuk, miközben 3 óra után további 0,1 g ter-butil-katecholt és 5 csepp bisz-trimetil-szilil-acetamidot adunk hozzá. Ezután a xilolt rotációs vákuum desztillálóban leszívjuk, miközben 43 g olajos maradékot kapunk. 70 g olajat Kiesel-gélen toluol /etilacetát 4 : 1 eleggyel kromatografáljuk. 53 g N-benzoil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-[1H]-indol-2-R,S-endo-karbonsav-etilésztert (Rf 0,18) kapunk olaj formájában és 7,5 g N-benzoil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]-indol-2-R,S-exo-karbonsav-etilésztert (Rf: 0,26, olvadáspont 96–98 °C). Mindkét vegyület racemát formájában nyerhető.

c) cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-endo-karbonsav

1,5 g N-benzoil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-[1H]indol-2-endo-R,S-karbonsav-etilésztert 10 ml etanolban oldunk. Ehhez 0,35 g kálium-hidroxid 5 ml vizes oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2,5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, vízzel hígítjuk és ecetészterrel extraháljuk. Szárítás és rotációs vákuum desztillálóban végzett bepárlás után 0,9 g N-benzoil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-[1H]indol-2-endo-karbonsavat kapunk, olvadáspont: 153–154 °C.

13,4 g N-benzoil-karbonsavat 200 ml 2 n sósav és 67 ml etanol keverékében oldunk és 22 órán keresztül 110 °C fűdőhőmérsékleten nitrogén atmoszférában melegítjük. Az alkoholt vákuumban leszívjuk és a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. Eztán a pH-t koncentrált nátronlúggal 7,0 értékre állítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metilén-klorid/metanol elegyben felvesszük, a sót leszűrjük, az oldatot bepároljuk és etanol/éter elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés: 7,0 g, olvadáspont: 220 °C (bomlik).

d) N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-endo-karbonsav

0,84 g N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanint, 0,69 g N-hidroxi-szuczinimidet és 0,66 g diciklohexil-karboxiidimetet 8 ml száraz dimetil-formamidban 0 °C hőmérsékleten feloldunk. Ezután a reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 0,5 g cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-endo-karbonsav 10 ml dimetil-formamid és 10 ml vizes oldatát adjuk hozzá 0,27 g koncentrált nátronlúg jelenlétében. A reakcióelegyet 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, a képződött diciklohexil-karboxiidimetet leszűrjük és 2 n sósavval semlegesre állítjuk. Ezután vákuumban szárazra pároljuk, etilacetátban felvesszük, a fel nem oldott részeket kiszűrjük és az ecetészteres oldatot vákuumban beszükitjük. A maradékot Kiesel-gélen metilén-klorid/metanol 9 : 1 eluálószerrel tisztítjuk. Kitermelés: 0,13 g (Rf: 0,74).

2. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav

Ha az 1d) példában szereplő diasztereomer keveréket elegendő Kiesel-gélen metilén-klorid/metanol

9 : 1 eleggyel eluáljuk, a cím szerinti terméket kapjuk, Rf: 0,65.

3. példa

5 *N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R-endo-karbonsav*

Ha az 1d. példában szereplő diasztereomer keveréket elegendő Kiesel-gélen metilén-klorid/metanol 9 : 1 eleggyel eluáljuk, a cím szerinti terméket kapjuk, Rf: 0,8.

4. példa

15 *cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-endo-karbonsav-terc-butilészter*

3,35 g cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-endo-karbonsavat 50 ml dimetil-formamidban oldunk, hozzáadunk 5,3 g metil-szulfonil-etil-szuczinimido-karbonátot és 2,3 g etil-morfolint. A reakcióelegyet 12 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, az oldószert vákuumban lepároljuk és a maradékot etilacetátban oldjuk. Az etilacetátos oldatot telített nátrium-bikarbonát oldattal kibrázzuk, 2 n sósavval a pH-t 3,5 értékre állítjuk és etilacetáttal többször extrahálunk. Az egyesített etilacetátos oldatokat szárítás után beszükitjük. Maradékként 8,5 g N-metil-szulfonil-etiloxi-karboxi-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-endo-karbonsavat kapunk, melyet 10 ml piridinben oldunk. Ehhez 0 °C hőmérsékleten 10 ml terc-butanol és 12 ml 50%-os metilén-kloridos propil-foszfonsav-anhidrid oldatot adunk. A reakcióelegyet 6 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten keverjük, majd 200 ml etilacetátot adunk hozzá, és kálium-hidrogén-szulfát oldattal elegyítjük pH = 3,5-ig. Ezután etilacetáttal extrahálunk, az etilacetátos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban beszükitjük. A visszamaradó olajat Kiesel-gélen etilacetát eluáló szerrel tisztítjuk. A terc-butilésztert olaj formájában kapjuk.

¹H-NMR adatok: 1,4 (s, 9H), 1,0–2,8 (m, 1H), 2,9 (s, 3H), 3,1–3,5 (m, 2H), 3,7–4,8 (m, 4H), 5,6–5,9 (m, 2H) 1,35 g terc-butilésztert 15 ml metanolban és 1,5 ml vízben oldunk. Az oldat pH-ját 2 n nátronlúggal 13 értékre állítjuk és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 2 n sósavval semlegesítjük, a metanol vákuumban bepároljuk, a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk, az etilacetátos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és beszükitjük. Az olajos maradékot Kiesel-gélen etilacetát eluálószerrel tisztítjuk. Így módon 0,3 g cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-endo-karbonsav-terc-butilésztert kapunk olaj formájában.

¹H-NMR adatok: 1,4 (s, 9H), 1,0–2,7 (m, 8H), 3,2–4,9 (m, 2H), 5,8 (d, 2H)

5. példa

60 *N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilészter*

0,28 g N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanint 4 ml dimetil-formamidban oldunk. Szobahőmér-

sékleten 0,15 g hidroxibenzotriazol és 0,22 g di-ciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután etilacetáttal hígítjuk, a karbamidot leszűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot etilacetátban felvesszük, az etilacetátos oldatot nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk és beszükitjük. Az olajos maradékot (0,6 g) Kieselgelen etilacetát/ciklohexán 2:1 eluáló szerrel a diasztereomerekre szétválasztjuk. Ily módon 0,24 g 2-S-endo-konfigurációjú terc-butilésztert kapunk (Rf: 0,45, m/e: 484).

¹H-NMR adatok: 1,4 (s, 9H), 0,8–3,8 (m, 20H), 3,9–4,6 (m, 4H), 5,4–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

6. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R-endo-karbonsav-terc-butilészter

Ezt az észtert kapjuk, ha az 5. példában leírt diasztereomer keveréket kromatografáljuk. Eluáló-szer: etilacetát/ciklohexán. Kitermelés: 0,16 g (Rf: 0,3 m/e: 484).

7. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R-endo-karbonsav-trifluor-acetát

0,16 g terc-butilésztert (lásd a 6. példát) 1 ml trifluor-ecetsavban oldunk 0 °C hőmérsékleten, majd 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A trifluor-ecetsavat vákuumban leszívjuk, és a maradékot diizopropil-éterben átkristályosítjuk. Kitermelés: 0,08 g trifluor-acetát, olvadáspont: 120–121 °C. A trifluor-acetát bázikus ioncserélőkel (OH⁻-forma) metanol/víz 60 : 40 eleggyel aminosavvá alakítható.

8. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-trifluor-acetát

0,24 g terc-butilésztert (lásd az 5. példát) 1,5 ml trifluor-ecetsavban oldunk 0 °C hőmérsékleten, majd 5 órán keresztül ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután a trifluor-ecetsavat vákuumban leszívjuk és a maradékot diizopropil-éter/petroléter elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés: 0,1 g, m/e (szililezés után): 500.

9. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-hidroklorid

0,6 g 5. példa szerinti terc-butilészter 5 ml metilén-kloridos oldatát száraz hidrogén-klorid gázzal telítjük és 16 órán keresztül 20–25 °C közötti hőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldatot vákuumban

beszükitjük. A maradékot diizopropil-éterrel elkeverjük és leszűrjük. Kitermelés: 0,4 g.

¹H-NMR adatok: 0,9–3,0 (m, 17H), 3,4–4,9 (m, 6H), 5,2–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

A hidroklorid előállítható úgy is, hogy a 8. példa szerinti trifluor-acetátot enyhén bázisos ioncserélőn (acetát forma) pH = 4,0 mellett kromatografáljuk, majd etanolos sósavval kezeljük, bepároljuk és diizopropil-éterrel elkeverjük.

10. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-endo-karbonsav

1 g *N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-endo-karbonsav* 10 ml vizes oldatát ekvivalens mennyiségű kálium-hidroxiddal és 10% feleslegű 4 n kálium-hidroxid oldattal elegyítjük. A reakcióelegyet 8 órán keresztül 20–25 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd 2 n sósavval a pH-t 4 értékre állítjuk és vákuumban beszükitjük. A maradékot ecetészterben felvesszük és a kiváló sötét leszűrjük. Az ecetészteres oldatot beszükitjük, a maradékot diizopropil-éterrel elkeverjük és leszűrjük. Kitermelés: 0,5 g.

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 1,5 (d, 3H), 1,0–3,2 (m, 11H), 3,9–4,7 (m, 4H), 5,4–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

11. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav

Ez a vegyület a 8. példában ismertetett vegyületből állítható elő a 10. példában leírt módon.

¹H-NMR adatok: 1,5 (d, 3H), 1,0–3,2 (m, 4H), 3,9–4,7 (m, 4H), 5,4–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

12. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-exo-karbonsav

a) *cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-R,S-exo-karbonsav*.

Ez a vegyület *N-benzoil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-exo-karbonsav-etilészter*ből (lásd az 1b) példát) állítható elő az 1c) példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 1,6–2,5 (m, 3H), 4,4 (s, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,4 (m, 1H), 5,8 (m, 1H)

b) *N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-exo-karbonsav*

Ez a vegyület a 12a) példában szereplő vegyületből állítható elő az 1d) példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 1,0–1,5 (m, 5H), 1,6–3,4 (m, 13H), 3,5–4,8 (m, 5H), 5,2–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

13. példa

N-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*S*-alanil-cisz-
-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*S*-exo-
-karbonsav

Ez a vegyület a 12b) példában szereplő vegyületből állítható elő Kiesel-gélen metilén-klorid/metanol 9 : 1 eluáló szerrel végzett oszlopkromatográfiával a diasztereomer keverék szétválasztásával (Rf: 0,6).

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 1,0–1,5 (d, t, 5H), 1,6–3,5 (m, 13H), 3,5–4,8 (m, 5H), 5,3–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H).

14. példa

cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*R,S*-exo-
-karbonsav-terc-butilészter

Ez a vegyület a 12a) példa szerinti vegyületből állítható elő a 4. példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok: 1,1–2,8 (m, 8H), 1,4 (s, 9H), 3,3–4,9 (m, 2H), 5,8 (m, 2H)

15. példa

N-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*S*-alanil-cisz-
-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*S*-exo-
-karbonsav-terc-butilészter

Ez a vegyület a 14. példa szerinti vegyületből és *N*-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*S*-alanilból állítható elő az 5. példában ismertetett módon. A diasztereomer keveréket Kiesel-gélen etilacetát/ciklohexán 2 : 1 eleggyel kromatografáljuk.

2-*S*-exo-terc-butilészter Rf: 0,5

2-*R*-exo-terc-butilészter Rf: 0,4

16. példa

N-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*S*-alanil-cisz-
-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*S*-exo-
-karbonsav-hidroklorid

0,8 g terc-butilészter (lásd a 15. példát) 5 ml metilén-kloridos oldatát száraz hidrogén-klorid gázzal telítjük és 16 órán keresztül 20–25 °C közötti hőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldatot vákuumban beszükitjük, a maradékot diizopropil-éterben elkeverjük és leszűrjük. Kitermelés: 600 mg.

¹H-NMR adatok: 0,8–3,1 (m, 17H), 3,5–4,8 (m, 6H), 5,3–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

17. példa

N-(1-*S*-karboxi-3-fenil-propil)-*S*-alanil-cisz-
-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*S*-exo-
-karbonsav

Ez a vegyület a 16. példa szerinti vegyületből állítható elő a 10. példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok: 1,5 (d, 3H), 0,9–3,4 (m, 11H), 3,9–4,8 (m, 4H), 5,2–5,9 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

18. példa

N-(1-*S*-karboxi-3-fenil-propil)-*S*-alanil-cisz-
-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*R,S*-exo-
-karbonsav

Ez a vegyület a 12. példa szerinti vegyületből állítható elő a 10. példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok: 1,5 (d, 3H), 0,9–3,4 (m, 11H), 3,8–4,8 (m, 4H), 5,2–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

19. példa

N-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*S*-alanil-cisz-
-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*S*-endo-
-karbonsav

Ez a vegyület azonos a 2. példában ismertetett vegyülettel.

a) *S*-allil-glicin-etilészter

Előállítását lásd a Monatshefte der Chemie 85, 1071 (1954) cikkben.

b) *N*-benzoil-*N*-(butadién-1,3-il)-*S*-allil-glicin-etilészter

Ez a vegyület az 1a) példában ismertetett módon állítható elő.

¹H-NMR adatok: 1,1–1,4 (tr, 3F), 2,7–3,1 (m, 2H), 4,0–4,5 (m, 3H), 4,8–6,8 (m, 8H), 7,3–7,6 (s, 5H)

c) *N*-benzoil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*S*-endo-karbonsav-etilészter és *N*-benzoil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*S*-exo-karbonsav-etilészter

Ez a diasztereomer keverék a 19b) példa szerinti vegyületből állítható elő az 1b) példában ismertetett módon. A keverék Kiesel-gélen toluol/etilacetát 4 : 1 eleggyel szétválasztható, endo-vegyület Rf: 0,18, exo-vegyület Rf: 0,26.

¹H-NMR adatok: 0,8–2,8 (m, 10H), 3,8–4,8 (m, 4H), 5,5–5,9 (széles s, 2H), 7,4 (s, 5H)

d) *cisz*-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*S*-endo-karbonsav

Ez a vegyület a 19c) példa szerinti vegyületből állítható elő az 1c) példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok (D₂O): 1,1–2,9 (m, 7H), 3,9–4,4 (m, 2H), 5,5–6,4 (m, 2H)

e) *N*-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*S*-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*S*-endo-karbonsav

Ez a vegyület a 19d) példa szerinti vegyületből és *N*-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*S*-alaninból állítható elő az 1d) példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 1,0–2,9 (m, 17H), 3,0–4,6 (m, 6H), 5,2–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

20. példa

cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*S*-endo-
-karbonsav-terc-butilészter

Ez a vegyület a 19d) példa szerinti vegyületből állítható elő a 4. példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok: 1,4 (s, 9H), 1,0–2,7 (m, 8H), 3,2–4,9 (m, 2H), 5,8 (d, 2H)

21. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-butilészter

Ez a vegyület a 20. példa szerinti vegyületből és *N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-alanil*-ből állítható elő az 5. példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok: 1,4 (s, 9H), 0,8–3,8 (m, 20H), 3,9–4,6 (m, 4H), 5,4–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

22. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav

a) *cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav*

Ez a vegyület a 19c) példa szerinti *exo*-vegyületből állítható elő az 1c) példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok (D₂O): 1,0–2,8 (m, 1H) 3,6–4,4 (m, 2H), 5,5–6,4 (m, 2H)

b) *N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav*

Ez a vegyület a 22a) példa szerinti vegyületből állítható elő az 1d) példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 1,0–2,9 (m, 17H), 3,0–4,6 (m, 6H), 5,2–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

23. példa

cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav-terc-butilészter

Ez a vegyület a 22a) példa szerinti vegyületből állítható elő a 4. példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok: 1,4 (s, 9H), 0,9–2,8 (m, 8H), 3,3–4,9 (m, 2H), 5,4–5,8 (m, 2H)

24. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav-terc-butilészter

Ez a vegyület a 23. példa szerinti vegyületből és *N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-alanil*-ből állítható elő az 5. példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok: 1,3 (s, 9H), 0,9–3,7 (m, 20H), 3,8–4,7 (m, 4H), 5,4–6,0 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

25. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-3-oxo-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilészter

2,5 g *N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-3-oxo-propil)-S-alanil*-t 1,2 g 1-hidroxi-benzotriazolal, 2,5 g *cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilészterrel* és 2 g diciklohexilkarbodiimiddel 20 ml dimetil-formamidban keverünk 1 órán keresztül 0 °C, majd 12 órán keresztül

20–25 °C közötti hőmérsékleten. A reakcióelegyet 25 ml etilacetáttal hígítjuk. A levált karbamidot kiszűrjük. Vákuumban beszüktjük, és a maradékot éterben felvesszük az éteres oldatot telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal és vízzel mosuk, szárítjuk és bepároljuk. Kitermelés: 2,5 g

¹H-NMR adatok: 1,2 (s, 9H), 0,9–2,9 (m, 15H), 3,4–5,0 (m, 6H), 5,2–6,0 (m, 2H), 7,2–8,2 (m, 5H)

26. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-3-oxo-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav-terc-butilészter

Ezt a vegyületet a 23. példa szerinti vegyületből és *N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-3-oxo-propil)-S-alanil*-ből állítjuk elő a 25. példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok: 1,3 (s, 9H), 1,0–2,8 (m, 15H), 3,3–4,9 (m, 6H), 5,3–6,0 (m, 2H), 7,2–8,2 (m, 5H)

27. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-3-oxo-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-trifluor-acetát

1,3 g 25. példa szerinti vegyületet 5 ml trifluoracetatsavban 2 órán keresztül 20–25 °C hőmérsékleten kevertünk. Ezután vákuumban beszüktjük és a maradékot diizopropil-éterrel elkeverjük és leszűrjük. Kitermelés: 0,4 g

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 1,0–3,6 (m, 15H), 3,9–4,6 (m, 6H), 5,2–5,9 (m, 2H), 7,3–8,1 (m, 5H)

28. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-3-oxo-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav-hidroklorid

0,5 g 26. példa szerinti vegyületet 5 ml metilénkloridban oldunk és hidrogén-klorid gázzal telítjük és 16 órán keresztül 20–25 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. Vákuumban beszüktjük és a maradékot diizopropil-éterrel elkeverjük és leszűrjük. Kitermelés: 0,3 g

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 0,9–3,5 (m, 15H), 3,9–4,8 (m, 6H), 5,3–6,0 (m, 2H), 7,1–8,0 (m, 5H)

29. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-3-oxo-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav

0,5 g 27. példa szerinti vegyületet a 10. példában leírt módon két ekvivalens kálium-hidroxiddal reagáltatunk. Kitermelés: 0,25 g

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 1,1–3,6 (m, 12H), 3,7–4,6 (m, 4H), 5,2–5,9 (m, 2H), 7,1–8,0 (m, 5H)

30. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-3-oxo-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav

0,5 g 28. példa szerinti vegyületet a 10. példában ismertetett módon két ekvivalens kálium-hidroxiddal reagáltatunk. Kitermelés: 0,3 g.

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 1,0–3,5 (m, 12H), 3,6–4,8 (m, 4H), 5,2–5,9 (m, 2H), 7,2–8,0 (m, 5H)

31. példa

S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilészter

a) N-metil-szulfonil-etiloxi-karbonil(MSC)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilészter

10 g MSC-Ala-OH 50 ml dimetil-formamidos oldatához 6,7 g 1-hidroxi-bentriazol és 14,7 g cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilésztert adunk. A reakcióelegy pH-ját N-etil-morfolinnal 8,0 értékre állítjuk. Ezután a reakcióelegyet jeges fürdőn lehűtjük és 10,5 g diciklohexil-karbodiimiddal elegyítjük, majd 15 órán keresztül 20–25 °C hőmérsékleten keverjük. A kivált karbamidot kiszűrjük, a szűrletet vákuumban beszükitjük és etilacetátban felvesszük. A szerves fázist kálium-hidrogén-szulfát, kálium-hidrogén-karbonát és nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot Kiesel-gélen etilacetát/ciklohexán 1 : 1 eleggyel kromatografáljuk. Kitermelés: 10 g.

¹H-NMR adatok: 1,4 (s, 9H), 1,3 (d, 3H), 1,1–2,6 (m, 7H), 3,0 (s, 3H), 3,2–3,5 (m, 2H), 3,5–4,9 (m, 5H), 5,6–5,9 (m, 2H)

b) S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilészter

2,0 g 31a) példa szerinti vegyületet 15 ml metanolban és 1,5 ml vízben oldunk. A pH-t 2 n nátronlúggal 13 értékre állítjuk, majd szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Ezután 2 n sósavval semlegesítjük, a metanolt vákuumban lepároljuk, a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk, az etilacetátos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és beszükitjük. A maradékot Kiesel-gélen etilacetát eluálószerrel tisztítjuk. Kitermelés: 0,8 g.

¹H-NMR adatok: 1,4 (s, 9H), 1,3 (d, 3H), 1,0–2,4 (m, 7H), 3,5–4,8 (m, 3H), 5,5–5,9 (m, 2H)

32. példa

S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav-terc-butilészter

Ez a vegyület a 23. példa szerinti vegyületből állítható elő a 31. példában ismertetett módon.

¹H-NMR adatok: 1,2 (d, 3H), 1,4 (s, 9H), 0,9–2,3 (m, 7H), 3,4–4,7 (m, 3H), 5,6–5,9 (m, 2H)

33. példa

N-(1-S-karboxi-3-oxo-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilészter

5

5 mmol 31b) példa szerinti vegyületet 5 mmol 3-benzoil-akrilsav-etilészterrel és 5 csepp trietilaminval 50 ml vízmentes etanolban oldunk, és 24 órán keresztül 20–25 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután szárazra pároljuk és a maradékot ecetészterben felvesszük. Ekkor vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A diasztereomer keveréket, Kiesel-gélen etilacetát/ciklohexán eluálószerrel kromatografáljuk. Az ¹H-NMR adatok megegyeznek a 25. példa szerinti vegyületnél mért adatokkal.

15

34. példa

N-(1-S-karboxi-3-oxo-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav-terc-butilészter

20

Ez a vegyület a 32. példa szerinti vegyületből állítható elő a 33. példában ismertetett módon.

25

35. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilészter

30

5 mmol S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilésztert 15 ml vízmentes etanolban oldunk. A pH-t etanolos kálium-hidroxiddal 7,0 értékre állítjuk és 0,7 g porított molekulaszűrőt (4 A), majd 5 mmol 2-keto-4-fenil-vajsav-etilésztert adunk hozzá. A reakcióelegyhez 0,6 g nátrium-cián-bórhidrid 6 ml vízmentes etanolos oldatát csepegtetjük lassan. A reakcióelegyet 20 órán keresztül 20–25 °C hőmérsékleten állni hagyjuk, majd szűrjük és az oldószert ledesz-tilláljuk. A maradékot etilacetát/víz elegyben felvesszük. Az etilacetát fázis ledesztillálása után a maradékot Kiesel-gélen kromatografáljuk etilacetát/ciklohexán 1 : 4 eleggyel.

35

40

45

Az ¹H-NMR adatok megegyeznek a 21. példa szerinti vegyületnél mért adatokkal.

36. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav-terc-butilészter

50

Ez a vegyület a 32. példa szerinti vegyületből és 2-keto-4-fenil-vajsav-etilészterből állítható elő a 35. példában ismertetett módon.

55

Az ¹H-NMR adatok azonosak a 24. példa szerinti vegyületnél mért adatokkal.

60

37. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-oxo-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilészter

10 mmol acetofenont, 10 mmol glioxilsav-etilésztert és 10 mmol S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-terc-butilésztert 30 ml jégcetben 36 órán keresztül 45 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután vákuumban beszűkítjük, nátrium-hidrogénkarbonát oldattal semlegesítjük és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetát fázist beszűkítjük és Kiesel-gélen etilacetát/ciklohexán 1 : 1 elalószerral kromatografáljuk. Az ¹H-NMR adatok azonosak a 25. példa szerinti vegyületnél mért adatokkal.

38. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-oxo-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav-terc-butilészter

Ezt a vegyületet a 32. példa szerinti vegyületből, glioxilsav-etilészterből és acetofenonból állítjuk elő a 37. példában ismertetett módon. Az ¹H-NMR adatok azonosak a 24. példa szerinti vegyületnél mért adatokkal.

39. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-R,S-hidroxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav

0,5 g N-(1-S-karbetoxi-3-oxo-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsavat 5 ml vizes etanolban oldunk és 0,1 g nátrium-bórhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 14 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután etilacetáttal elegyítjük, az etilacetátos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. A nyersteget Kiesel-gélen etilacetát/metanol 9 : 1 elalószerral tisztítjuk. Kitermelés: 0,3 g.

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 1,0–3,5 (m, 15H), 3,8–4,8 (m, 7H), 5,3–5,8 (m, 2H) 7,2 (s, 5H)

40. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-R,S-hidroxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsav

0,5 g N-(1-S-karbetoxi-3-oxo-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-exo-karbonsavat 0,1 g nátrium-bórhidriddel a 39. példában ismertetett módon redukálunk. Kitermelés: 0,2 g.

¹H-NMR adatok (H/D csere után): 0,9–3,4 (m, 15H), 3,7–4,9 (m, 7H), 5,2–5,9 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)

41. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-lizil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav-dihidroklorid (1. izomer)

1. N-α-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-N-benzil-oxi-karbonil-S-lizil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav-terc-butilészter (1. és 2. izomer)

1 g N-α-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-N-benzil-oxi-karbonil-S-lizint (előállítás a 79 022 EP közzétételi iratban) 600 mg cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav-terc-butilészterrel (racemát, lásd a 4. példát) reagáltatunk az 5. példában leírt módon.

Feldolgozás után 1,5 g olajat kapunk, amely két diasztereomer vegyület keveréke. A diasztereomer keveréket oszlopkromatográfiásan szilikagélen ciklohexán/etilacetát eluenssel választjuk szét.

Elsőként 0,5 g 1. izomer eluálódik olaj formájában.

¹H-NMR (CDCl₃, D₂O-val végzett H/D csere után): 1,4 (s, 9H), 1,0–5,2 (m, 28H), 5,1 (s, 2H), 5,8 (d, 2H), 7,2 (s, 5H), 7,3 (s, 5H)

Másodikként 0,5 g 2. izomer eluálódik olaj formájában.

¹H-NMR (CDCl₃, D₂O-val végzett H/D csere után): 1,4 (s, 9H), 1,0–5,1 (m, 28H), 5,1 (s, 2H), 5,8 (d, 2H), 7,2 (s, 5H), 7,3 (s, 5H)

2. 1-N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-lizil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav-dihidroklorid (1. izomer) 200 g 1. pontbeli 1. izomert a cím szerinti vegyület hidromidjává alakítunk jégcetben felvett 2 n hidrogén-bromiddal (F. H. C. Stewart: Austral. J. Chem. 19, 1067 /1966/).

A dihidrobromidot vízben felvesszük és acetát formájú bázikus ioncserélő segítségével bázikus lizin-származékká alakítjuk. Az oldószer elpárologtatása után etanolos hidrogén-kloridot adunk hozzá. Az etanolt elpárologtatjuk és a maradékot éterrel elkeverjük. A szintelen terméket leszívjuk. (Ily módon 90 mg cím szerinti vegyületet kapunk.)

¹H-NMR (D₂O) : 1,0–5,3 (m, 28H), 5,9 (d, 2H), 7,1 (s, 5H).

42. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-lizil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav-dihidroklorid (2. izomer)

A 41.2. példával analóg módon 200 mg 41.1. példa szerinti 2. izomert a megfelelő módon átalakítjuk. Így 95 mg dihidrokloridot kapunk.

¹H-NMR (D₂O): 1,0–5,2 (m, 28H), 5,8 (d, 2H), 7,2 (s, 5H)

43. példa

N-(1-S-karboxi-3-fenil-propil)-S-lizil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav (1. izomer)

0,5 g 41.2 példa szerinti karbetoxi-vegyületet 5 ml vízben oldunk, hozzáadunk 1,5 ml KOH oldatot, a reakcióelegyet 22 órán keresztül 4 °C hőmér-

sékleten tartjuk. A reakció teljessé tételéhez a reakcióelegy pH-ját koncentrált sósavval 5-re állítjuk. Az oldatot 50 ml erősen savas ioncserélőre (IR 120, H⁺-forma) vesszük fel, vízzel kifejlesztjük, majd 2% piridint tartalmazó vízzel eluáljuk. A cím szerinti vegyületet tartalmazó frakciót koncentrálnak, majd etil-acetátot adunk hozzá. Az amorf termékhez étert adunk, majd leszivatjuk. Ily módon 0,3 g terméket kapunk.

¹H-NMR (D₂O): 1,2–5,3 (m, 23H), 5,8 (d, 2H), 7,3 (s, 5H)

44. példa

N-(1-*S*-karboxi-3-fenil-propil)-*S*-lizil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav (2. izomer)

A 43. példával analóg módon 500 mg 42. példa szerinti 2. izomert cím szerinti vegyületté alakítunk. Így 350 mg terméket kapunk.

¹H-NMR (D₂O): 1,1–5,3 (m, 23H), 5,8 (d, 2H), 7,3 (s, 5H)

45. példa

N-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*O*-etil-*S*-tirozil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav-terc-butilészter (1. és 2. izomer)

1. *N*-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*O*-etil-*S*-tirozin

5 g *N*-(1-*R*,*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*O*-etil-*S*-tirozint (előállítás + 79 022 Ep közzétételi irat) a peptid kémiában szokásos módon tionilklorid és benzilalkohol segítségével *N*-(1-*R*,*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*O*-etil-*S*-tirozin-benzilészterre alakítjuk. A diasztereomer elegyet szilikagélén szétválasztjuk ciklohexán/diizopropiléter 8 : 2 elegyével. A később eluálódó termék *N*-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*O*-etil-*S*-tirozin-benzilészter.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,0–2,2 (m, 9H), 2,4–4,3 (m, 10H), 5,1 (s, 2H) 6,6–7,5 (m, 14H)

2,2 g benzilésztert 100 ml etanolban oldunk, 200 mg Pd/C (10%) katalizátort adunk hozzá és szobahőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson hidrogénezük. Ezután a katalizátort leszivatjuk. A maradékot éterrel elkeverjük, és a szintelen terméket leszivatjuk. Így 1,8 g terméket kapunk, melynek olvadáspontja 124–125 °C.

2. *N*-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*O*-etil-*S*-tirozin-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav-terc-butilészter (1. és 2. izomer)

Az izomkeveréket az 5. példában leírt módon kapjuk cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav-terc-butilészterből és *N*-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*O*-etil-*S*-tirozinból. A diasztereomer elegyet oszlopkromatográfián szilikagélén ciklohexán/etil-acetát eleggyel szétválasztjuk.

Elsőként az 1. izomer eluálódik.

¹H-NMR (CDCl₃, D₂O-val végzett H/D-csere után): 1,4 (s, 9H), 1,0–5,1 (m, 27H), 5,7 (d, 2H), 6,6–7,5 (m, 9H)

Másodikként a 2. izomer eluálódik.

¹H-NMR (CDCl₃, D₂O-val végzett H/D-csere után): 1,4 (s, 9H), 1,0–5,2 (m, 27H), 5,8 (d, 2H), 6,6–7,5 (m, 9H)

46. példa

N-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*O*-etil-*S*-tirozil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav-hidroklorid (1. izomer)

0,2 g 45.2 példa szerinti terc-butilészter 1. izomert egy éjszakán keresztül 15 ml dioxán/hidrogénklorid elegyben tartunk. Az oldószert ezután elpárologtatjuk, és a maradékot éterrel elkeverjük. Így 110 mg 1. izomert kapunk.

¹H-NMR (D₂O): 1,0–5,0 (m, 27H), 5,7 (d, 2H), 6,6–7,5 (m, 9H)

47. példa

N-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*O*-etil-*S*-tirozil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-endo-karbonsav-hidroklorid (2. izomer)

A 45.2 példa szerinti terc-butilészter 2. izomert a 46. példa szerint dioxán/hidrogénklorid elegyével kezeljük.

¹H-NMR (D₂O): 1,0–5,1 (m, 27H), 5,8 (d, 2H), 6,6–7,5 (m, 9H)

48. példa

N-(1-*S*-karbetoxi-3-fenil-propil)-*S*-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*R*,*S*-endo-karbonsav-4-metoxi-benzilészter

1. cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*R*,*S*-endo-karbonsav-4-metoxi-benzilészter

3,55 g (0,02 mol) cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-*R*,*S*-endo-karbonsavat (előállítás: 1c) példa) 1 ml 2 n NaOH és 25 ml dioxán elegyében oldunk, és 15 perc alatt 0,022 mol o-nitro-fenil-szulfenil-kloridot adunk hozzá 10 egyenlő részletben. Ezután intenzív keverés közben 12 ml 2 n NaOH-t adunk hozzá. Az oldatot 200 ml vízzel hígítjuk, szűrjük, 1 n H₂SO₄-val savanyítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos oldatot vízzel semlegesre mossuk, és az etil-acetátos fázist szárítjuk.

A savat 4 ml diciklohexilamminnal sóvá alakítjuk. A nyers diciklohexil-ammóniumsót 50 ml kloroformban szuszpendáljuk és 2,0 g (0,02 mol) 4-metoxi-benzil-bromidot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten fény kizárása mellett 24 órán keresztül rázzuk. Ezután szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, majd szűrjük és vízzel háromszor mossuk. Szárítás után vákuumban bepároljuk. A maradékot kevés etil-acetátban oldjuk, és telített sósavas étert adunk hozzá. A hidrokloridot további éter hozzáadása után kapjuk meg. A sót leszivatjuk, éterrel mossuk, vízben szuszpendáljuk, és telített NaHCO₃ oldatot adunk hozzá. A 4-metoxi-benzilésztert etil-acetáttal extraháljuk, az etil-acetátos fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, és vákuumban szárazra pá-

roljuk. Így 3 g nyers 4-metoxi-benzil-észtert kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,0–2,7 (m, 3H), 3,2–4,9 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 4,5 (s, 2H), 5,8 (s, 2H), 6,7–7,2 (m, 4H)

2. N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-R,S-endo-karbonsav-4-metoxi-benzilészter 0,28 g N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-alanilt 4 ml dimetilformamidban oldunk, és szobahőmérsékleten hozzáadunk 0,15 g hidroxibenzotriazol és 0,22 g diciklohexil-karbodiimidet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük, majd 0,27 g 1. pont alatti 4-metoxi-benzilésztert adunk hozzá, majd szobahőmérsékleten 20 órán keresztül tovább keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, a karbamidot szűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, NaHCO₃ oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 0,6 g olajat kapunk.

49. példa

N-(1-S-karbetoxi-3-fenil-propil)-S-alanil-cisz-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro[1H]indol-2-S-endo-karbonsav-4-metoxi-benzilészter

0,6 g 48. példa szerinti diasztereomer keveréket oszlopkromatográfián szilikagélén etil-acetát/ciklohexán eleggyel szétválasztjuk. A legkevésbé poláros izomerként 0,25 g cím szerinti terméket kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,8–3,8 (m, 20H), 3,7 (s, 3H), 3,0–4,6 (m, 4H), 4,5 (s, 2H), 5,4–6,0 (m, 2H), 6,7–7,2 (m, 4H), 7,2 (s, 5H)

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű biciklusos aminosav-származékok és fiziológiailag elfogadható sói előállítására, a képletben

n jelentése 1,

R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy adott esetben metoxycsoporttal szubsztituált benzilcsoport,

R¹ jelentése metil-, ω-amino-butyl-, p-(rövidszénláncú)-alkoxi-benzilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

Z jelentése hidrogénatom, vagy

Y és Z együtt egy oxigénatomot jelentenek,

X jelentése fenilcsoport,

ahol a 2-, 3a- és 7a-helyzetű, illetve az (I) általános képletben a —CO₂R² csoportot hordozó és csillaggal jelölt kiralitás-centrumok R- és S-konfigurációúak, és az R¹ csoportot hordozó és kettős csillaggal jelölt kiralitás-centrum S-konfigurációú, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben n, R¹, R², X, Y és Z jelentése a tárgyi körben

megadott, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

W jelentése hidrogénatom vagy egy savval lehasítható csoport, előnyösen terc-butilcsoport, és adott esetben a kapott, W helyén savval lehasítható csoportot tartalmazó vegyületet savval kezeljük és adott esetben a kapott, R² helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet szabad karbonsavvá alakítjuk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

Y és Z egy oxigénatomot jelent,

b₁) egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

R¹ és W jelentése a fenti, egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R² és X jelentése a fenti, és adott esetben a kapott, W helyén savval lehasítható csoportot tartalmazó vegyületet savval kezelünk, és adott esetben a kapott, R² helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet savas vagy bázisos kezeléssel szabad karbonsavvá alakítunk, vagy

b₂) egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

R¹ és W jelentése a fenti, egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R² jelentése a fenti, és a kapott vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

X jelentése a fenti, és adott esetben a kapott, W helyén savval lehasítható csoportot tartalmazó vegyületet savval kezeljük, és adott esetben a kapott, R² helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet savas vagy bázisos kezeléssel szabad karbonsavvá alakítjuk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

Y és Z jelentése hidrogénatom, egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

R¹ és W jelentése a fenti, egy (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R² és X jelentése a fenti, és a kapott Schiff-bázist elektrolitikus úton vagy redukálószerrel, így például nátrium-bórhidriddel vagy nátrium-cianbórhidriddel redukáljuk és adott esetben a kapott, W helyén savval lehasítható csoportot tartalmazó vegyületet savval kezeljük, és adott esetben a kapott, R² helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet savas vagy bázisos kezeléssel szabad savvá alakítjuk, vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

Y jelentése hidroxilcsoport és

Z jelentése hidrogénatom, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében

Y és Z együtt egy oxigénatomot jelentenek, alkálifém-bórhidriddel redukálunk, és a kapott (I) általános képletű vegyületet adott esetben olyan (I) általános képletű észterre alakítjuk, amelynek képletében R jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy adott esetben metoxycsoporttal szubsztituált benzilcsoport, és az (I) általános képletű vegyületet adott esetben fiziológiailag elfogadható sóvá alakítjuk.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására,

1
azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, a képletben n , R , R^1 , R^2 , Y , Z , és X az 1. igénypontban megadott vagy annak fiziológiailag elfogadható só-

ját gyógyszerészeti célra alkalmas vívőanyaggal és/vagy gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk össze és a keveréket adagolásra alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

2 db ábra

