

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 894 A9

(21) A kérelem ügyszám: P/P 00550

(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 29.

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 5,283,241 országkódja: US
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1992. 08. 28.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/55

C 07 D 209/34

C 07 D 215/227

C 07 D 223/16

(72) Feltalálók:

Schoen, William R., Edison, New Jersey (US)

Bochis, Richard J., East Brunswick, New Jersey (US)

Wyvrat, Matthew J., Mountainside, New Jersey (US)

(73) Szabadalmaz:

Merck and Co. Inc., Rahway, New Jersey (US)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

**Növekedési hormonok felszabadulását elősegítő benzo-fuzionált
laktámszármazékok**

Az átmeneti oltalom az 1–6. és 8. igénypontokra vonatkozik.

HU 211 894 A9

A találmány háttere

A hipofízis által kiválasztott növekedési hormon stimulálja a szervezetben belül az összes olyan szövet növekedését, amely növekedésre képes. Emellett, a növekedési hormon a következő hatásokat váltja ki a metabolikus folyamatokra:

1. Az összes sejten növeli a fehérjeszintézis mértékét.
2. A sejtekben csökkenti a szénhidrát-felhasználás mértékét.
3. Fokozza a szabad zsírsavak mobilizálását és energiatermeléshez történő felhasználását.

A növekedési hormon kiválasztásában jelentkező elváltozások különböző betegségeket okozhatnak, ilyen például a törpeség.

A növekedési hormon felszabadulására több lehetőség ismert. A kiváltó okokra példaként említhetők vegyi anyagok, így arginin, L-3,4-dihidroxi-fenil-alanin (L-DOPA), glükagon, vazopresszin és inzulinval kiváltott hipoglikémia, valamint egyes folyamatok, így alvás és testgyakorlás, amelyek közvetve kiváltják a növekedési hormon felszabadulását a hipofízisből a hipotalamuszra gyakorolt különböző hatások segítségével. Ilyen lehet például a szomatosztatin kiválasztásának csökkentése vagy az ismert növekedési hormon felszabadító faktor (GRF) vagy ismeretlen endogén növekedési hormon felszabadító hormonok kiválasztásának fokozása vagy mindezek együttvéve.

A fokozott növekedési hormonszintet általában exogén növekedési hormon adagolásával vagy a növekedési hormon termelését és/vagy felszabadulását stimuláló anyag adagolásával érik el. Az anyag peptid természete mindkét esetben injekció formájában történő adagolást igényel. A növekedési hormont eredetileg holttestek hipofíziséből extrahálták. Ez költséges eljárás, és azzal a veszéllyel jár, hogy a felhasznált hipofízishez társuló esetleges betegség továbbterjed a növekedési hormonnal. Újabban kifejlesztették a rekombináns növekedési hormont, amelyenél nem kell számolni a betegség átvitelével, de továbbra is költséges, és csak injekció vagy orrspray formájában adagolható.

Kifejlesztettek olyan vegyületeket is, amelyek stimulálják az endogén növekedési hormon felszabadulását. Ilyenek például a GRF-fel rokon analóg peptidek, és az US 4 411 890 számú iratban ismertetett peptidek. Ezek a peptidek lényegesen kisebb molekulák, mint a növekedési hormonok, de még mindig érzékenyek a különböző proteázokra. A legtöbb peptidhez hasonlóan biológiai potenciáljuk orális adagolás esetén alacsony.

A találmány feladata olyan vegyületek kidolgozása, amelyek nem peptid analógok, és elősegítik a növekedési hormon felszabadulását, valamint parenterálisan, nazálisan vagy orálisan adagolhatók.

A találmány összefoglalása

Azt találtuk, hogy egyes benzofuzionált laktám-származékok stimulálják a természetes vagy endogén növekedési hormon felszabadulását. Ezek a vegyületek ezért felhasználhatók olyan állapotok kezelésére, amelyeknél a növekedési hormon termelésének vagy kivá-

lasztásának stimulálására van szükség. Alkalmazhatók például a természetes növekedési hormon hiányában szenvedő betegeknél vagy háziállatoknál, ahol a növekedési hormon stimulálása fokozza a produktivitást.

- 5 Ennek megfelelően, a találmány tárgyát képezik a benzofuzionált laktám-származékok. A találmány tárgya továbbá eljárás az ilyen vegyületek előállítására. A találmány tárgya továbbá az ilyen vegyületek alkalmazása a növekedési hormon kiválasztásának fokozására embereknél és állatoknál.

10 A találmány tárgya továbbá a növekedési hormon kiválasztását fokozó készítmény, amely benzofuzionált laktám-származékot tartalmaz. A találmány többi tárgya világossá válik a következő leírásból.

15

A találmány ismertetése

A találmány szerinti új benzofuzionált laktám-származékok (I) általános képletében

- L jelentése (a) általános képletű csoport,
 20 n értéke 0 vagy 1,
 p értéke 0–3,
 q értéke 0–4,
 w értéke 0 vagy 1,
 X jelentése –CO– képletű csoport, oxigénatom,
 25 –S(O)_m–, –CH(OH)–, –NR¹⁰– vagy –CH=CH– képletű csoport,
 m értéke 0–2,
 R¹, R², R^{1a}, R^{2a}, R^{1b}, és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos perfluor-alkilcsoport, 1–3 szénatomos perfluor-alkoxi-csoport,
 30 –S(O)_mR^{7a} általános képletű csoport, cianocsoport, nitrocsoport, R^{7b}O(CH₂)_v–, R^{7b}COO(CH₂)_v–, R^{7b}OCO(CH₂)_v–, R⁴R⁵N(CH₂)_v–, R^{7b}CON(R⁴)(CH₂)_v– vagy R⁴R⁵NCO(CH₂)_v– általános képletű csoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxycsoport vagy hidroxilcsoport,
 40 R^{7a} és R^{7b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, valamint fenilcsoport, vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoportok szubsztituense lehet 1–3 halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxycsoport vagy hidroxilcsoport,
 45 v értéke 0–3,
 50 R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, R⁹ csoport R⁹ csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, R⁹ csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy R⁹ csoporttal szubsztituált fenoxycsoport, azzal a megszorítással, hogy R^{3a} és R^{3b} közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő,
 55 R⁹ jelentése R^{4b}R^{12a}NCON(R^{12b})(CH₂)_v–, R^{4b}R^{12a}NCSN(R^{12b})(CH₂)_v–, R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})CSN(R^{12c})(CH₂)_v–
 60 R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})CON(R^{12c})(CH₂)_v–

- $R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})COO(CH_2)_v-$
 $R^{4b}R^{12a}NCOO(CH_2)_v-$ vagy
 $R^{13}OCON(R^{12b})(CH_2)_v-$
 általános képletű csoport, ahol
 v értéke 0–3,
 R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} jelentése egymástól függetlenül R^5
 csoport, $-OR^{5a}$ vagy $-COR^{5a}$ általános képletű cso-
 port, vagy
 R^{12a} és R^{12b} , R^{12b} és R^{12c} , R^{13a} és R^{12b} , R^{12a} és R^{4b}
 együtt $-(CH_2)_r-B-(CH_2)_s-$ általános képletű cso-
 portot képeznek, ahol
 B jelentése $-CHR^1-$ általános képletű csoport,
 oxigénatom, $-S(O)_m-$ vagy $-NR^{10}-$ általános
 képletű csoport, ahol
 m értéke 0, 1 vagy 2,
 r és s értéke egymástól függetlenül 0–3,
 R^1 és R^{10} jelentése a definíció szerint,
 R^{13} jelentése 1–3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1–
 6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált
 alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet hidro-
 xilcsoport, $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, kar-
 boxilcsoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenil-
 csoport, valamint fenilcsoport vagy szubsztituált fe-
 nilcsoport, ahol a fenilcsoportok szubsztituense le-
 het egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-
 csoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidro-
 xilcsoport,
 R^4 , R^{4b} , R^5 és R^{5a} jelentése egymástól függetlenül hid-
 rogénatom, fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport,
 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10
 szénatomos alkilcsoport, 3–10 szénatomos alkenil-
 csoport, szubsztituált 3–10 szénatomos alkenilcso-
 port, 3–10 szénatomos alkinilcsoport vagy szubsztitu-
 ált 3–10 szénatomos alkinilcsoport, ahol a fenil-
 csoport, alkilcsoport, alkenilcsoport vagy alkinil-
 csoport szubsztituense lehet egy-öt hidroxilcsoport,
 1–6 szénatomos alkoxics csoport, 3–7 szénatomos
 cikloalkilcsoport, fluoratom, R^1 csoporttal szubsztitu-
 ált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportok-
 kal diszubsztituált és alkoxirésében 1–3 szénato-
 mos fenil-alkoxi-csoport, R^1 csoporttal szubsztitu-
 ált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal
 diszubsztituált fenilcsoport, 1–20 szénatomos alka-
 noil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-
 csoport, karboxilcsoport, formilcsoport vagy $-$
 $NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, ahol
 R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidro-
 génatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, fenil-
 csoport, alkilrészben 1–6 szénatomos fenil-alk-
 il-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-
 csoport vagy alkanoilrészében 1–5 szénatomos
 és alkilrészében 1–6 szénatomos alkanoil-alkil-
 csoport,
 R^4 és R^5 együtt $-(CH_2)_r-B-(CH_2)_s-$ általános képletű
 csoportot képez, ahol
 B jelentése $-CHR^1-$ általános képletű csoport,
 oxigénatom, $-S(O)_m-$ vagy $-NR^{10}-$ általános
 képletű csoport,
 r és s értéke egymástól függetlenül 1–3,
 R^1 és R^{10} jelentése a fenti,
 R^6 jelentése hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcso-
 port, fenilcsoport vagy alkilrészében 1–10 szénato-
 mos fenil-alkil-csoport,
 A jelentése (b) általános képletű csoport, ahol
 x és y értéke egymástól függetlenül 0–3,
 R^8 és R^{8a} jelentése egymástól függetlenül hidro-
 génatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, triflu-
 or-metil-csoport, fenilcsoport, szubsztituált 1–
 10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztitu-
 ens lehet egy-három imidazolilcsoport, indolil-
 csoport, hidroxilcsoport, fluoratom, $-S(O)_m-R^{7a}$
 általános képletű csoport, 1–6 szénatomos alko-
 xics csoport, 3–7 szénatomos cikloalkoxics csoport,
 R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól füg-
 getlen R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált és
 alkoxirésében 1–3 szénatomos fenil-alkoxi-
 csoport, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egy-
 másától független R^1 és R^2 csoportokkal disz-
 ubsztituált fenilcsoport, 1–5 szénatomos alka-
 noil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbo-
 nil-csoport, karboxilcsoport, formilcsoport vagy
 $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, ahol
 R^{10} és R^{11} jelentése a fenti,
 vagy
 R^8 és R^{8a} együtt $-(CH_2)_t-$ képletű csoportot képez,
 ahol
 t értéke 2–6,
 vagy
 R^8 és R^{8a} egymástól függetlenül R^4 és/vagy R^5 -höz
 kapcsolódva alkilénhidat képez a terminális nit-
 rogénatom és A alkilrésze között, amely alkilén-
 híd 1–5 szénatomot tartalmaz.
 A találmány kiterjed a fenti vegyületek farmakoló-
 gialag alkalmazható sóira.
 A fenti értelmezésben és a leírás további részében
 megadott csoportok jelentése a következő:
 Az alkilcsoport lehet a megadott hosszúságú egye-
 nes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport. Példaként
 említhető a metil-csoport, etilcsoport, propilcsoport,
 izopropilcsoport, butilcsoport, szek-butilcsoport, terc-
 butilcsoport, pentilcsoport, izopentilcsoport, hexilcso-
 port és izohexilcsoport.
 Az alkoxics csoport lehet a megadott hosszúságú
 egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoport. Példa-
 ként említhető a metoxics csoport, etoxics csoport, propoxi-
 csoport, izopropoxics csoport, butoxics csoport, izobutoxi-
 csoport, terc-butoxics csoport, pentoxics csoport, izopento-
 xics csoport, hexoxics csoport és izohexoxics csoport.
 A halogénatom lehet fluor-, klór, bróm- vagy jód-
 atom.
 Az általános képletekben a fenti csoportok többször
 is előfordulhatnak, és ezek értelmezése minden egyes
 megjelenéskor független a többitől.
 Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek
 és farmakológiailag alkalmazható sói, amelyek képle-
 tében
 n értéke 0 vagy 1,
 p értéke 0–3,
 q értéke 0–2,
 w értéke 0 vagy 1,

X jelentése oxigénatom, $-S(O)_m-$, $-NR^{10}-$ vagy $-CH=CH-$ képletű csoport,

m értéke 0–2,

R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} , és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos perfluor-alkilcsoport, $-S(O)_mR^{7a}$, $R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$ vagy $R^{7b}OCO(CH_2)_v-$ általános képletű csoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,

R^{7a} és R^{7b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport valamint fenilcsoport,

v értéke 0–2,

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, R^9 csoport R^9 csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, R^9 csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy R^9 csoporttal szubsztituált fenoxics csoport, azzal a megszorítással, hogy R^{3a} és R^{3b} közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R^9 jelentése $R^{4b}R^{12a}NCON(R^{12b})(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NCSN(R^{12b})(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})CON(R^{12c})(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})COO(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NCOO(CH_2)_v-$ vagy $R^{13}OCON(R^{12b})(CH_2)_v-$

általános képletű csoport, ahol

v értéke 0–3,

R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} jelentése egymástól függetlenül R^{5a} csoport, $-OR^{5a}$ vagy $-COR^{5a}$ általános képletű csoport, vagy

R^{12a} és R^{12b} , R^{12b} és R^{12c} , R^{13a} és R^{12b} , R^{12a} és R^{4b} együtt $-(CH_2)_r-B-(CH_2)_s-$ általános képletű csoportot képeznek, ahol

B jelentése $-CHR^1-$ általános képletű csoport, oxigénatom, $-S(O)_m-$ vagy $-NR^{10}-$ általános képletű csoport, ahol

m értéke 0, 1 vagy 2,

r és s értéke egymástól függetlenül 0–3,

R^1 jelentése a fenti,

R^{10} jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, alkilrészben 1–6 szénatomos fenil-alkil-csoport vagy alkanoilrészében 1–5 szénatomos és alkilrészében 1–6 szénatomos alkanoil-alkil-csoport,

R^{13} jelentése 1–3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet hidroxilcsoport, $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, karboxilcsoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, valamint fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoportok szubsztituense lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,

ahol

v jelentése a fenti,

R^4 , R^{4b} , R^5 és R^{5a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, ahol az alkilcsoport és fenilcsoport szubsztituense lehet egy-öt hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, fluoratom, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált és alkoxirészében 1–3 szénatomos fenil-alkoxics csoport, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–20 szénatomos alkanoil-oxics csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, karboxilcsoport, vagy

R^4 és R^5 együtt $-(CH_2)_r-B-(CH_2)_s-$ általános képletű csoportot képez, ahol

B jelentése $-CHR^1-$ általános képletű csoport, oxigénatom, $-S(O)_m-$ vagy $-NR^{10}-$ általános képletű csoport,

r és s értéke egymástól függetlenül 1–3,

R^1 és R^{10} jelentése a fenti,

R^6 jelentése hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, vagy alkilrészében 1–10 szénatomos fenil-alkil-csoport,

A jelentése (b) általános képletű csoport, ahol

x és y értéke egymástól függetlenül 0–2,

R^8 és R^{8a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három imidazolilcsoport, indolilcsoport, hidroxilcsoport, fluoratom, $-S(O)_m-R^{7a}$ általános képletű csoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, karboxilcsoport, formilcsoport vagy $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, ahol

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy alkanoilrészében 1–5 szénatomos és alkilrészében 1–6 szénatomos alkanoil-alkil-csoport,

vagy

R^8 és R^{8a} együtt $-(CH_2)_r-$ képletű csoportot képez, ahol

t értéke 2–4,

vagy

R^8 és R^{8a} egymástól függetlenül R^4 és/vagy R^5 csoportokhoz kapcsolódva alkilénhidat képez a terminális nitrogénatom és A alkilrésze között, ahol az alkilénhid 1–5 szénatomot tartalmaz.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és farmakológiailag alkalmazható sói, amelyek képletében

n értéke 0 vagy 1,

- p értéke 0–2,
 q értéke 0–2,
 w értéke 0 vagy 1,
 X jelentése $-S(O)_m-$, vagy $-CH=CH-$ képletű csoport,
 m értéke 0 vagy 1,
 R¹, R², R^{1a}, R^{2a}, R^{1b}, és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos perfluor-alkilcsoport, $-S(O)_mR^{7a}$, $R^{7b}O(CH_2)_v-$, R^{7a}COO(CH₂)_v–, R^{7b}OCO(CH₂)_v–, általános képletű csoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,
 R^{7a} és R^{7b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport,
 v értéke 0–2,
 R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, R⁹ csoport R⁹ csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, R⁹ csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy R⁹ csoporttal szubsztituált fenoxics csoport, azzal a megszorítással, hogy R^{3a} és R^{3b} közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő,
 R⁹ jelentése R^{4b}R^{12a}NCON(R^{12b})(CH₂)_v–, R^{4b}R^{12a}NCSN(R^{12b})(CH₂)_v–, R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})CON(R^{12c})(CH₂)_v–, R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})COO(CH₂)_v–, R^{4b}R^{12a}NCOO(CH₂)_v– vagy R¹³OCON(R^{12b})(CH₂)_v– általános képletű csoport, ahol v értéke 0–2,
 R^{12a}, R^{12b} és R^{12c} jelentése egymástól függetlenül R^{5a} csoport, $-OR^{5a}$ vagy $-COR^{5a}$ általános képletű csoport, vagy
 R^{12a} és R^{12b}, R^{12b} és R^{12c}, R^{13a} és R^{12b}, R^{12a} és R^{4b} együtt $-(CH_2)_t-B-(CH_2)_s-$ általános képletű csoportot képeznek, ahol
 B jelentése $-CHR^1-$ általános képletű csoport, oxigénatom, $-S(O)_m-$ vagy $-NR^{10}-$ általános képletű csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2,
 r és s értéke egymástól függetlenül 0–2,
 R¹ jelentése a fenti,
 R¹⁰ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy alkanoilrészében 1–5 szénatomos és alkilrészében 1–6 szénatomos alkanoil-alkilcsoport,
 R¹³ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, valamint fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoportok szubsztituense lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,
 R⁴, R^{4b} és R^{5a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituense lehet egy-öt hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, fluoratom, R¹ csoporttal szubsztituált vagy egymástól függetlenül R¹ és R² csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–20 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport vagy karboxilcsoport,
 R⁶ jelentése hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport,
 A jelentése (b) általános képletű csoport, ahol x és y értéke egymástól függetlenül 0–2,
 R⁸ és R^{8a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három imidazolilcsoport, indolilcsoport, fluoratom, $-S(O)_m-$ R^{7a} általános képletű csoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, R¹ csoporttal szubsztituált vagy egymástól függetlenül R¹ és R² csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport,
 vagy
 R⁸ és R^{8a} együtt $-(CH_2)_t-$ képletű csoportot képez, ahol
 t értéke 2,
 vagy
 R⁸ és R^{8a} egymástól függetlenül R⁴ és/vagy R⁵ csoportokhoz kapcsolódva alkilénhidat képez a terminális nitrogénatom és A alkilrésze között, ahol alkilénhíd 1–5 szénatomot tartalmaz.
 Külön kiemeljük azokat az (I) általános képletű vegyületeket és farmakológiailag alkalmazható sóit, amelyek képletében
 n értéke 0 vagy 1,
 p értéke 0–2,
 q értéke 1,
 w értéke 1,
 X jelentése $-S(O)_m-$, $-CH=CH-$ képletű csoport,
 m értéke 0 vagy 1,
 R¹, R², R^{1a}, R^{2a}, R^{1b}, és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos perfluor-alkilcsoport, $-S(O)_mR^{7a}$, $R^{7b}O(CH_2)_v-$ vagy R^{7a}COO(CH₂)_v– általános képletű csoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,
 R^{7a} és R^{7b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport,
 v értéke 0 vagy 1,
 R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, R⁹ csoport R⁹ csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, azzal a megszorítással, hogy R^{3a} és R^{3b} közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R^9 jelentése $R^{4b}R^{12a}NCON(R^{12b})(CH_2)_v-$,

$R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})CON(R^{12c})(CH_2)_v-$

$R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})COO(CH_2)_v-$

$R^{4b}R^{12a}NCOO(CH_2)_v-$ vagy

$R^{13}OCON(R^{12b})(CH_2)_v-$

általános képletű csoport, ahol

v értéke 0–2,

R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} jelentése egymástól függetlenül R^{5a} csoport, vagy

R^{12a} és R^{12b} , R^{12b} és R^{12c} , R^{13a} és R^{12b} , R^{12a} és R^{4b}

együtt $-(CH_2)_t-B-(CH_2)_s$ általános képletű csoportot képez, ahol

B jelentése $-CHR^1-$ általános képletű csoport, oxigénatom, $-S(O)_m-$ vagy $-NR^{10}-$ általános képletű csoport, ahol

m értéke 0, 1 vagy 2,

r és s értéke egymástól függetlenül 0–2,

R^1 jelentése a fenti,

R^{10} jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy alkanoilrészében 1–5 szénatomos és alkilrészében 1–6 szénatomos alkanoil-alkil-csoport,

R^{13} jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, valamint fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoportok szubsztituense lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,

R^4 , R^{4b} , R^5 és R^{5a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három hidroxilcsoport, 1–3 szénatomos alkoxics csoport, fluoratom, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–20 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom,

A jelentése (b) általános képletű csoport, ahol

x és y értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1,

R^8 és R^{8a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három imidazolilcsoport, indolilcsoport, hidroxilcsoport, fluoratom, $-S(O)_m-R^{7a}$ általános képletű csoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport, vagy

R^8 és R^{8a} együtt $-(CH_2)_t-$ képletű csoportot képez, ahol

t értéke 2,

vagy

R^8 és R^{8a} egymástól függetlenül R^4 és/vagy R^5 csoportokhoz kapcsolódva alkilénhidat képez a ter-

minális nitrogénatom és A alkilrésze között, ahol az alkilénhid 1–5 szénatomot tartalmaz.

Az előnyös növekedési hormon felszabadító hatással rendelkező vegyületekre példaként említhetők a következők:

1. N-[1-[[2'-[(metoxi-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
2. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
3. N-[1-[[2'-[(etil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
4. N-[1-[[2'-[(2-propil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
5. N-[1-[[2'-[(amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
6. N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
7. N-[1-[[2'-[(piperazino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
8. N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
9. N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-propil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
10. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-oxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
11. N-[1-[[2'-[(dimetil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
12. N-[1-[[2'-[[[(2(R)-hidroxi-propil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
13. N-[1-[[2'-[[[(2(S)-hidroxi-propil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
14. N-[1-[[2'-[[[(1-Hidroxi-prop-2(R)-il)-amino]-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
15. N-[1-[[2'-[[4-[(metil-amino-karbonil)-amino]-fenoxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
16. N-[1-[[2'-[[2-[(metil-amino-karbonil)-amino]-fenoxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,

17. N-[1-[[2'-[(amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
 18. N-[1-[[2'-[(amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
 19. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
 20. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
 21. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
 22. N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
 23. N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
 24. N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
 25. N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
 26. N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
 27. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,
 28. N-[1-[[2'-[(amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,
 29. N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,
 30. N-[1-[[2'-[(piperazino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,
 31. N-[1-[[2'-[(1-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,
 32. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-oxil][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,
 33. N-[1-[[2'-[(metoksi-karbonil)-metil-amino]-karbo-
nil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetra-
hidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-
metil-propánamid,
 34. N-[1-[[2'-[(hidroxi-amino-karbonil)-amino][1,1'-
bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-
benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,
 35. N-[1-[[2'-[(metoksi-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-
4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benza-
zepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
 36. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bi-
fenil]-4-il]-metil]-7 fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-
1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-bután-
amid,
 37. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bi-
fenil]-4-il]-metil]-7 trifluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-
oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-
butánamid,
 38. N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bife-
nil]-4-il]-metil]-7 trifluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-
1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-bután-
amid,
 39. N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-ami-
no][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7 trifluor-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-
3-amino-3-metil-butánamid,
 40. N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-ami-
no][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7 fluor-2,3,4,5-tetra-
hidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-
metil-butánamid,
 41. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-oxil][1,1'-bife-
nil]-4-il]-metil]-7 fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-
benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
 42. N-[1-[[2'-[2-[(metil-amino-karbonil)-amino]-feno-
xi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7 trifluor-2,3,4,5-tetra-
hidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-
metil-butánamid,
 43. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bi-
fenil]-4-il]-metil]-7 fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-
1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-
amino-3-metil-butánamid,
 44. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bi-
fenil]-4-il]-metil]-7 fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-
1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-pro-
pil]-amino-3-metil-butánamid,
 45. N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bife-
nil]-4-il]-metil]-7 fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-
1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-
amino-3-metil-butánamid,
 46. N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bife-
nil]-4-il]-metil]-7 fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-
1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-pro-
pil]-amino-3-metil-butánamid,
 47. N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-ami-
no][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7 fluor-2,3,4,5-tetra-
hidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-
hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
 48. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bife-
nil]-4-il]-metil]-7 fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-
1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propán-
amid,

49. N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,
50. N-[1-[[2'-(piperazino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,
51. N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,
52. N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-oxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,
53. N-[5-[[2'-[(metoxi-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxo-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
54. N-[5-[[2'-[(metoxi-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxo-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
55. N-[5-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxo-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
56. N-[5-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxo-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
57. N-[5-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxo-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
58. N-[5-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxo-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
59. N-[5-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxo-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
60. N-[5-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-4-oxo-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid.

Az alkalmazott nomenklaturát közelebbről az alábbi példákon mutatjuk be:

1. képletű vegyület: N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid
2. képletű vegyület: N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-oxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid
3. képletű vegyület: N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid
4. vegyület: N-[5-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-ami-

no][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1,5-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid.

A találmány szerinti vegyületek legalább egy aszimmetriacentrummal rendelkeznek, amit az (I) általános képletben csillaggal jelölünk. A molekulában a különböző szubsztituensek természetétől függően további aszimmetriacentrumok is előfordulhatnak. Minden ilyen aszimmetriacentrum két optikai izomert eredményez, és ezek az optikai izomerek, közelebbről az elválasztott, tiszta vagy részben tiszta optikai izomerek, valamint ezek racém elegyei az oltalmi körhöz tartoznak. Az (I) általános képletben csillaggal jelölt asszimmetriacentrum vonatkozásában azt találtuk, hogy azok a vegyületek, amelyeknél a 3-amino szubsztituens a molekula síkja felett helyezkedik el, vagyis az (I) általános képletű vegyületek, hatékonyabbak, és ennek megfelelően előnyösebbek, mint azok a vegyületek, amelyeknél a 3-amino-szubsztituens a molekula síkja alatt található. A (X)_n szubsztituens esetében, ha n értéke 0, akkor az aszimmetriacentrum R izomernek minősül. Ha n értéke 1, akkor a centrum az R/S szabály szerint R vagy S izomernek minősül X jelentésétől függően.

Az (I) általános képletű vegyületeket általában farmakológiailag alkalmazható savaddíciós só formájában izoláljuk. Az ilyen sók származhatnak szervetlen vagy szerves savaktól. A szervetlen savakra példaként említhető a hidrogén-klorid, salétromsav, kénsav, foszforsav, míg a szerves savakra példaként említhető a hangyasav, ecetsav, trifluor-ecetsav, propionsav, maleinsav, szukcinsav és malonsav. Emellett, a savas funkciós csoportot, így karboxil-csoportot tartalmazó vegyületek izolálhatók szervetlen só formájában, ahol az ellenion lehet nátrium, kálium, lítium, kalcium vagy magnézium ion, valamint valamely szerves bázistól származó ion.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületeket amino-laktám intermedierekből, így (II) általános képletű vegyületekből állítjuk elő. A (II) általános képletű intermedierek különböző eljárásokkal állíthatók elő.

A (3) képletű benzofuzionált laktám-származékok, ahol a laktám héttagú gyűrűt képez, előnyösen előállíthatók a (2) képletű szubsztituált tetralon-származékokból. A szubsztituált tetralon-származékok a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy megfelelően szubsztituált (1) képletű 4-fenil-vajsav-származékokból előállíthatók. Az (1) képletű vegyület ciklizálását a szokásos módon végezzük, például polifoszforsav segítségével megemelt hőmérsékleten. A reakciót az 1. reakcióvázlat mutatja.

A (2) képletű szubsztituált tetralon-származékok (3) képletű benzolaktám-származékká történő átalakítását a szokásos módon végezzük. Eljárhatunk például úgy, hogy a (3) képletű szubsztituált benzolaktám-származékok hidrogén-aziddal (Schmidt-vagy Curtius-reakció) alakítjuk ki.

A nyolctagú gyűrűt tartalmazó benzofuzionált laktám-származékok [(6) képlet] előállíthatók D. H. Jones

és munkatársai: J. Chem. Soc. C. 2176–2181 (1969) szerint egy sor analóg transzformációval, amelynek során (4) képletű szubsztituált 5-fenil-pentánsav-származékból indulunk ki (2. reakcióvázlat).

Mint a 3. reakcióvázlatból látható, a hattagú gyűrűt tartalmazó analóg 3-amino-benzolaktám-származékok [(11) képlet] előállíthatók a megfelelően szubsztituált (7) képletű 2-nitro-benzil-klorid- vagy -bromid-származékból A. L. Davis és munkatársai: Arch. Biochem. Biophys. 102, 48–51 (1963) szerint.

A szubsztituált benzofuzionált laktám-származékoknak a kívánt 3-amino-származékká történő átalakítása egy sor ismert eljárással megvalósítható. Példaként említhető Watthey és munkatársai: J. Med. Chem. 28, 1511–1516 (1985) helyen és az itt idézett irodalmakban ismertetett módszerek. Általában először egy megfelelő 3-halogén-származékot, így klór-, bróm- vagy jód-származékot állítunk elő, majd a halogénatomot nukleofil reagenssel, előnyösen aziddal nitrogénatomra cseréljük. A (12) képletű 3-jód-benzolaktám-származék előállítható például úgy, hogy a megfelelő benzolaktám-származékot két ekvivalens jód-trimetil-szilánnal és jóddal reagáltatjuk alacsony hőmérsékleten. A reakciót héttagú gyűrűt tartalmazó laktám-származékokra a 4. reakcióvázlatban mutatjuk be, amely analóg a 3. reakcióvázlatlalt.

A jód-benzolaktám-származékot kétlépéses eljárással alakíthatjuk a kívánt (II) képletű amino-laktám-származékká (4. reakcióvázlat). Általában úgy járunk el, hogy a (12) képletű jód-benzolaktám-származékot nátrium-aziddal reagáltatjuk N,N-dimetil-formamidban 50–100 °C közötti hőmérsékleten, amelynek során (13) képletű 3-azido-származék keletkezik. Alternatív módon eljárhatunk úgy is, hogy tetrametil-guanidinium-azidot alkalmazunk oldószerként metilén-kloridban. Fémkatalizátoron, így szénre felvitt platina katalizátoron végzett hidrogénezéssel vagy trifenil-foszfinos kezeléssel nedves toluolban (14) képletű amin-származékot kapunk. A 4. reakcióvázlatban ábrázolt módon előállíthatók a nyolctagú gyűrűt tartalmazó analóg benzolaktám-származékok is.

Királis amino-benzolaktám-származék előállításához a racémátot a szokásos módszerekkel reszolváljuk. A reszolválás megvalósítható például úgy, hogy a racém amin-származékból optikailag aktív savakkal, így D- és L-borkósavval diasztereomer sókat képzünk. Az abszolút sztereokémia különböző módszerekkel meghatározható, példaként említhető a megfelelő kristályos származék röntgensugár analízise.

Az 5. reakcióvázlat a (19) képletű királis intermedier előállítását mutatja. Ennek során 1-tetralont (15) képletű oximon keresztül Beckman-átrendezéssel héttagú (16) képletű benzolaktám-származékká alakítunk. Ezt jóddal és hexametil-diszilazánnal kezelve (17) képletű 3-jód-származékot kapunk, amit ammóniával és D-borkósavval átkristályosítás után (18) képletű diasztereomer D-borkósav sóvá alakítunk. A (19) képletű szabad amint a D-borkósav sóból kálium-karbonáttal végzett semlegesítéssel és extrakciós izolálással szabadítjuk fel.

Az X helyén kénatomot tartalmazó (II) képletű intermedierek a szakirodalomból ismert módon előállíthatók. A héttagú gyűrűt tartalmazó analóg példáján a reakciót a 6. reakcióvázlat mutatja be, ahol (27) képletű vegyületet állítunk elő (21) képletű védett ciszteinszármazékból Slade és munkatársai: J. Med. Chem. 28, 1517–1521 (1985) szerint. A 6. reakcióvázlatban CBz jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport.

A (28) és (29) képletű szulfoxid és szulfon intermedierek előállíthatók a (24) képletű vegyület különböző oxidálószerekkel, így nátrium-perjodáddal vagy metaklór-perbezooesavval végzett oxidálásával. Az X helyén kénatomot hordozó és nyolctagú gyűrűt tartalmazó analóg (II) általános képletű intermedierek homociszteinszármazékból kiindulva analóg módon előállíthatók.

Az X helyén oxigénatomot hordozó (II) általános képletű vegyületek a szakirodalomban ismertetett eljárásokkal előállíthatók. Példaként említhető a 7. reakcióvázlat szerinti eljárás, amelynek során a (26) képlettel analóg héttagú gyűrűt állítunk elő (30) képletű szubsztituált 3-(2-nitro-fenoxi)-propánsav-származékból J. Ott: Arch. Pharm. (Weinheim, Németország) 323 (9), 601–603 (1990) szerint.

Az X helyén oxigénatomot hordozó és hattagú gyűrűt tartalmazó (33) képletű analóg vegyületek előállíthatók egy (32) képletű szubsztituált 2-amino-fenol-származék és klór-acetil-klorid reakciójával Huang és Chan: Synthesis 10, 851 (1984) és az ott idézett irodalmak szerint. A (31) vagy (33) képletű vegyület 3-helyzetébe ezután aminocsoportot viszünk be a 4. reakcióvázlatban ábrázolt módon.

Az X helyén karbonilcsoportot hordozó és héttagú gyűrűt tartalmazó analóg (II) általános képletű vegyületek előállíthatók triptofán-származékokból az Australian J. Chem. 33, 633–640 (1980) szerint. Az X helyén $-\text{CH}=\text{CH}-$ képletű csoportot hordozó és héttagú gyűrűt tartalmazó analóg (II) általános képletű vegyületek előállíthatók a fent említett, és X helyén karbonilcsoportot hordozó analógokból. A (34) képletű vegyületet kémiai redukálószerrel, így nátrium-bór-hidriddel reagáltatva poláros oldószerben, így metanolban vagy etanolban (35) képletű szekunder-alkohol-származékot (X jelentése $-\text{CH}(\text{OH})-$ képletű csoport) kapunk.

A (35) képletű vegyületek a szokásos módon dehidratálhatók. Így például a (35) képletű vegyületet inert oldószerben, így benzolban erős savval, így p-toluol-szulfonsavval telítetlen (36) képletű analóggá alakítjuk.

A (II) általános képletű vegyületek aminocsoportján szubsztituált új (III) általános képletű vegyületekké alakíthatók (9. reakcióvázlat). A (II) általános képletű vegyületek redukzív alkilezését a szokásos módon aldehiddel végezzük, például katalitikus hidrogénezéssel hidrogén és platina, palládium vagy nikkel katalizátor jelenlétében, vagy kémiai redukálószerekkel, így nátrium-ciano-hórhidriddel inert oldószerben, így metanolban vagy etanolban.

Az aminosav oldalláncnak a (III) általános képletű köztitermékhez történő hozzákapcsolását a 10. reakcióvázlat mutatja. A kapcsolás előnyösen megvalósítható

megfelelően védett aminosav-származékkal, például (IV) általános képletű vegyülettel, amelynek során kapcsolószerként alkalmazható például benzotriazol-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)foszfónium-hexafluor-foszfát (BOP) inert oldószerben, így metilén-kloridban. A nemkívánatos melléktermékek elválasztását és az intermedierek tisztítását kromatográfiásan végezzük szilikagélén, például flash-kromatográfiásan [W. C. Still, M. Kahn és A. Mitra: J. Org. Chem. 43, 2923 (1978)] vagy közepes nyomású folyadékkromatográfiásan.

A 10. reakcióvázlatban G jelentése terc-butoxi-karbonil-csoport (BOC) vagy benzil-oxi-karbonil-csoport (CBz). Az ilyen csoportot tartalmazó (IV) általános képletű védett aminosav-származékok a kereskedelmi forgalomban általában beszerezhetők. Az oldalláncként előnyösen alkalmazható (41) képletű vegyület előállítását a 11. reakcióvázlat mutatja. Ennek értelmében a (37) képletű N-klór-szulfonil-izocianátot dietil-éterben izobutilénnal reagáltatjuk. A kapott (38) képletű azetidion-származékról a klór-szulfonil-csoportot vizes nátrium-szulfittal eltávolítjuk, majd di-terc-butil-dikarbonáttal képezük a BOC védett (40) képletű intermediert. Ezt lúgos hidrolízissel jó kitermeléssel a (41) képletű védett aminosav-származékká alakíthatjuk.

A (VII) általános képletű intermedierek előállítását a 12. reakcióvázlat szemlélteti. Ennek értelmében a megfelelő (V) általános képletű laktám-származékot (VI) általános képletű alkilezőszerrel reagáltatjuk, a képletekben

Y jelentése lehasadó csoport, így klór-, bróm- vagy jódatom, O-metán-szulfonil-csoport vagy O-p-toluol-szulfonil-csoport,

G jelentése terc-butoxi-karbonil-csoport vagy benzil-oxi-karbonil-csoport.

Az (V) általános képletű vegyület alkilezését előnyösen vízmentes dimetil-formamidban (DMF) végezzük bázis, így nátrium-hidrid vagy kálium-terc-butoxid jelenlétében 0,5–24 órán keresztül 20–100 °C közötti hőmérsékleten. Az alkilezés során a (VI) általános képletű alkilezőszer egyes szubsztituenseit adott esetben védőcsoporttal kell védeni. Védőcsoportként előnyösen alkalmazhatók a Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley and Sons, New York (1981) kézikönyvben felsorolt csoportok.

A (VI) általános képletű alkilezőszerek a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy irodalomból ismert eljárásokkal előállíthatók.

Az R^{3a} vagy R^{3b} helyén a fenilgyűrűhöz nitrogénatomon keresztül kapcsolódó karbamát-, szemikarbazid- vagy karbamid-származékot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a (42) általános képletű, és R^{3a} vagy R^{3b} helyén nitrocsoportot tartalmazó kiindulási vegyületekből, amelyek a 13. reakcióvázlat szerint (VI) általános képletű vegyülettel végzett alkilezéssel nyerhetők.

Alkilezőszerként előnyösen alkalmazhatók a (46) képletű vegyületek, amelyek előállítását a 14. reakcióvázlat mutatja. Ennek értelmében a (43) képletű 4-tolilbórsavat (44) képletű 2-bróm-nitrobenzollal reagáltatjuk átmeneti fémkatalizátor, így tetrakis(trifenil-fosz-

fin)palládium jelenlétében vizes nátrium-hidroxidból, vízből, 2-propanolból és benzolból álló oldószerelegyen megemelt hőmérsékleten több órán keresztül, amikor jó kitermeléssel (45) képletű vegyületet kapunk. A nem kívánatos melléktermékeket előnyösen szilikagélén a szokásos szerves oldószerekkel, így hexánnal, etil-acetáttal és metilén-kloriddal eluálva kromatográfiásan elválasztjuk. A (45) képletű vegyületek (46) képletű bromid-származékká alakítjuk N-bróm-szukcinimid segítségével széntetrakloridban gyökös iniciátor, így benzoil-peroxid vagy 2,2'-azo-bis(izobutironitril) (AIBN) jelenlétében forralva.

Mint a 15. reakcióvázlaton látható, a (42) képletű vegyületek nitrocsoportját hidrogénezéssel fémkatalizátor, így szénre felvitt palládium jelenlétében protikus oldószerben, így metanolban vagy etanolban redukáljuk. Szakember számára nyilvánvaló, hogy az olyan származékoknál, ahol a meglévő funkciós csoportok nem teszik lehetővé a katalitikus hidrogénezés megvalósítását, a redukció alternatív módon is megvalósítható, például ón-kloriddal savas közegben. Megjegyezzük továbbá, hogy a (42) képletű intermediereken olyan G védőcsoportot alkalmazunk, amely kompatibilis a redukcióhoz megválasztott kísérleti körülményekkel. Így például a G helyén terc-butoxi-karbonil-csoportot (BOC) tartalmazó (42) képletű intermedierek a katalitikus redukció körülmények között stabilak. A (47) képletű intermedierek aldehiddel a fent említett eljárásokkal végzett redukzív alkilezéssel új (48) képletű intermedierré alakíthatók.

A (47) képletű vegyületek megfelelő klór-formiát reagenssel piridinben vagy metilén-kloridban trietil-aminnal (49) képletű karbamát-származékká alakíthatók a 16. reakcióvázlat szerint.

A (47) képletű amin intermedierek különböző eljárásokkal a megfelelő karbamid-származékká alakíthatók. Terminálisan diszubsztituált vegyületet kapunk, ha a (47) képletű vegyületet közvetlenül (50) képletű diszubsztituált karbamoil-kloriddal reagáltatjuk inert oldószerben, így metilén-kloridban trietilamin vagy 4-dimetil-amino-piridin jelenlétében. Emellett, (53) képletű monosubsztituált vegyületet kapunk, ahol R^{4b} vagy R^{12a} jelentése hidrogénatom, ha az (47) képletű vegyületet (52) képletű izocianáttal reagáltatjuk. A reakciókat a 17. reakcióvázlat mutatja. Terminálisan szubsztituátlan karbamid-származék, a (61) képlet R^{12b} jelentése hidrogénatom, állítható elő, ha az (56) képletű amin-származékot trimetil-szilil-izocianáttal, a (60) képletben R^{12b} jelentése trimetil-szilil-csoport, reagáltatjuk.

Eljárhatunk úgy is, hogy a (47) képletű amin-származékot foszfénnel vagy ekvivalens reagenssel, így bisz(triklór-metil)-karbonát-trifoszfénnel a 18. reakcióvázlatban bemutatott módon (54) képletű izocianát-származékká alakítjuk. Az (54) képletű izocianát-származék primer- vagy szekunderaminnal inert oldószerben, így metilén-kloridban a megfelelő (51) képletű karbamid-származékká alakítható. Emellett, az (54) képletű izocianát-származék szubsztituált hidrazinnal vagy hidroxi- vagy alkoxi-aminnal (55) képletű szemi-

karbazid-származékká vagy (56) képletű hidroxi- vagy alkoxi-karbamid-származékká alakítható.

Az R^{3a} vagy R^{3b} helyén a fenil-csoporthoz oxigén-atomon keresztül kapcsolódó karbazát-származékot vagy karbamát-származékot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók az (57) képletű acetofenon-származékokból a 19. reakcióvázlat szerint. Ennek során az (57) képletű acetofenon-származékot peroxi-karbonsav, így m-klór-perbenzoesav alkalmazásával oxidatív módon átrendezzük (Baeyer-Villager reakció), amelynek során (58) képletű észter-származék keletkezik, amit erős bázis, így nátrium-hidroxid vagy lítium-hidroxid jelenlétében (59) képletű fenol-származékká hidrolizálunk. Az (59) képletű fenol-származékot izocianáttal közvetlenül (60) képletű karbamát-származékká alakíthatjuk. Emellett, az (59) képletű fenol-származékot N,N' -karbonil-diimidazollal dimetilformamidban aktiválhatjuk, és így szubsztituált hidrazin-származékkal (61) képletű karbazátszármazékká alakíthatjuk.

Az R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű végterméket a (VII) általános képletű köztitermékből a védőcsoportok egyszerre vagy egymás után történő eltávolításával kapjuk a 20. reakcióvázlat szerint.

A benzil-oxi-karbonil-csoport például egy sor ismert eljárással eltávolítható. Alkalmazható a katalitikus hidrogénezés platina vagy palládium-karalizátor jelenlétében protikus oldószerben, így metanolban. Ha más, potenciálisan reakcióképes funkciócsoport jelenléte miatt a katalitikus hidrogénezés nem alkalmazható, akkor a benzil-oxi-karbonil-csoport eltávolítható hidrogén-bromid ecetsavban felvett oldatával is. A terc-butoxi-karbonil-csoport (BOC) eltávolítható erős savval, így sósavval vagy trifluor-ecetsavval oldószerben, így metilén-kloridban vagy metanolban. A többi védőcsoport eltávolításához szükséges körülmények megismerhetők a *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley and Sons, New York (1981) című kézikönyvből.

Az R^4 és R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek a fent ismertetett módon aldehiddel redukív módon alkilezhetők vagy különböző epoxidokkal alkilezhetők. A kapott termékek hidroklorid vagy trifluor-acetát só formájában reverz fázisú nagynyomású folyadékkromatográfián (HPLC) vagy átkristályosítással tisztíthatók.

Megjegyezzük, hogy a fent ismertetett reakciók sorrendje nem lényeges, és szakember számára tetőszöveges módon változtatható a reakció gyorsítása vagy nem kívánt mellékreakciók elkerülése érdekében.

Az (I) általános képletű növekedési hormon felszabadító vegyületek in vitro körülmények között előnyösen alkalmazhatók annak vizsgálatára, hogy milyen módon szabályozható a növekedési hormon kiválasztódása a hipofízisből. Felhasználhatók továbbá a növekedési hormon kiválasztását befolyásoló egyéb faktorok vizsgálatára, amelyekre példaként említhető az életkor, nem, táplálkozási sajátosságok, glükóz, aminosav, zsír-

sav, valamint a böjti vagy nem böjti állapot. Emellett, a fenti vegyületek felhasználhatók annak vizsgálatára, hogy a többi hormon hogyan módosítja a növekedési hormon felszabadulási aktivitását. Így például, már megállapították, hogy a szomatosztatin gátolja a növekedési hormon felszabadulását. A többi fontos, és a növekedési hormon felszabadulására gyakorolt hatásuk vonatkozásában vizsgálandó hormonokra példaként említhetők az ivarmirigy hormonok, így tesztoszteron, ösztadiol és progeszteron, a mellékvese hormonok, így kortizol és más kortikoidok, epinefrin és norepinefrin, a hasnyálmirigy és a gasztrointesztinális traktus hormonjai, így inzulin, glükagon, gasztrin és szekrétin, a vazóaktív intesztinális peptidek, így bombesin, és a pajzsmirigy hormonok, így tiroxin és trijód-tironin. Az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók továbbá egyes hipofízis hormonok, így növekedési hormon és endorfin-peptidek esetleges negatív vagy pozitív visszacsatolásának vizsgálatára, amellyel módosítják a növekedési hormon felszabadulását. A fenti vegyületek különösen előnyösen alkalmazhatók a növekedési hormon felszabadulását befolyásoló szubcelluláris mechanizmusok tanulmányozásához.

Az (I) általános képletű vegyületek emellett embereknek és állatoknak adagolhatók a növekedési hormon felszabadulásának in vivo kiváltása érdekében. A vegyületek adagolhatók például háziállatoknak, így sertéseknek, szarvasmarháknak és juhoknak a testi növekedés gyorsítása és fokozása, valamint a tejtermelés fokozása érdekében. Emellett ezek a vegyületek embereknek in vivo alkalmazhatók a hipofízis növekedési hormontermelő képességét vizsgáló diagnosztikai szerként. Ezen belül az (I) általános képletű vegyületek in vivo gyerekeknek is adagolhatók. Az adagolás előtt és után vett szérummintákban vizsgálhatjuk a növekedési hormon mennyiségét. A kapott eredmények összehasonlításából meghatározhatjuk, hogy a beteg hipofízise mennyire képes a növekedési hormon termelésére.

Ennek megfelelően a találmány kiterjed az olyan gyógyszerkészítményekre, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak gyógyszerészeti hordozóanyag vagy hígítóanyag mellett. A gyógyszerkészítmény az (I) általános képletű vegyületeken kívül adott esetben tartalmazhat növekedést elősegítő szert vagy más hatóanyagot, például antibiotikumot.

Növekedést elősegítő szerként alkalmazható például TRH, dietil-sztilbeszterol, teofillin, enkefalin, prosztaglandin. E származékok az US 3 239 345 számú iratban ismertetett vegyületek, például zeranol, az US 4 036 979 számú iratban ismertetett vegyületek, például szulbenox, valamint az US 4 411 890 számú iratban ismertetett peptid-származékok.

Az (I) általános képletű vegyületek kombinálhatók továbbá a növekedési hormon kiválasztását befolyásoló más hatóanyagokkal is, amelyekre példaként említhető a GHRP-6, GHRP-1 és GHRP-2, (US 4 411 890, WO 89/07110 és WO 89/07111 számú iratok), valamint a B-Ht 920, növekedési hormon felszabadító faktorok és ana-

lógjai, valamint a növekedési hormon és analógjai vagy a szomatomedinek, így IGF-1 és IGF-2.

Szakemberek számára közismert, hogy a növekedési hormon különböző ismert és potenciális hatásokkal rendelkezik. Ennek megfelelően, a találmány szerinti vegyületek az endogén növekedési hormon felszabadulásának stimulálásával ugyanúgy felhasználhatók, mint maga a növekedési hormon. Az ilyen felhasználási területekre példaként említhető a növekedési hormon felszabadulásának stimulálása idősebb hetegeknél, a glükokortikoidok katabolikus mellékhatásának gátlása, a csonttrikulás kezelése, az immunrendszer stimulálása, az elmaradottság kezelése, a sebgyógyulás gyorsítása, csonttörés gyógyulásának gyorsítása, a lassú növekedés és ebből származó vesebetegségek és veseelégtelenség kezelése, a fiziológiai kis termet kezelése, például növekedési hormonhiányos gyermekeknél, vagy krónikus betegséggel összefüggő kis termet esetén, elhízás és ezzel összefüggő csökkent növekedés kezelése, Prader-Willi-szindrómával és Turner-szindrómával összefüggő csökkent növekedés kezelése, égési sérülések gyógyulásának gyorsítása, méhen belüli késleltetett növekedés, csontfejlődési rendellenesség, hiperkortizolizmus, és Cushing-szindróma kezelése, változó növekedési hormon felszabadulás kiváltása, a növekedési hormon helyettesítése stresszes betegeknek, excentrikus oszteokondrodisztrófia, Noonan-szindróma, schizofrénia, depresszió, Alzheimer-kór, késleltetett sebgyógyulás és pszichoszociális hiányérzés kezelése, légzési nehézségek és rendellenességek kezelése, súlyos műtétet követő fehérje katabolikus válasz gyengítése, krónikus betegség, így rák vagy AIDS hatására kialakuló leromlás és fehérjevesztés csökkentése, fokozott inzulinszint, így nezüdioblasztózis kezelése, ovuláció kiváltásának kisegítő kezelése, a csecsemőmirigy fejlődésének stimulálása és a csecsemőmirigy funkcióinak korral összefüggő csökkenésének megelőzése, sérült immunrendszer kezelése, izmok szilárdságának és mobilitásának javítása, a bőr vastagságának, a metabolikus homeosztázis, és a renális hemosztázis fenntartása legyengült idős betegeknek, a csontképzősejtek, a csontképzés és porc-növekedés stimulálása, az immunrendszer stimulálása társas állatoknál és a társas állatok öregedésével fellépő rendellenességek kezelése, a súlygyarapodás gyorsítása háziállatoknál és a gyapjútermelés stimulálása juhoknál.

A találmány szerinti vegyületek adagolhatók orálisan, parenterálisan, például intramuszkulárisan, intraperitoneálisan, intravénásan, szubkután injekció vagy implantátum formájában, nazálisan, vaginálisan, rektálisan, szublinguálisan vagy helyi kezeléssel, és az adagolási módnak megfelelő készítménnyé alakíthatók.

Az orális adagolásra alkalmas szilárd készítményekre példaként említhető a kapszula, tableta, pirula, por és granulátum. Az ilyen szilárd készítmények előállításához a hatóanyagot legalább egy inert gyógyszerészeti hordozóanyaggal, így szacharózzal, laktózzal vagy keményítővel keverjük. Az ilyen készítmények

további komponensként a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokat tartalmazzák. Ezekre példaként említhetők a csúsztatószerkezetek, így magnézium-sztearát, valamint kapszula, tableta és pirula esetében a pufferanyagok. A tableta és pirula kívánt esetben bélben oldódó bevonattal látható el.

Az orálisan adagolható folyékony készítményekre példaként említhető az emulzió, oldat, szuszpenzió, szirup és elixír, amely a szokásos gyógyszerészeti hígítóanyagot, így vizet tartalmaz. A további komponensekre példaként említhető a nedvesítő szer, emulgeáló szer, szuszpendáló szer, édesítő szer, ízesítő anyag és illatosító anyag.

A parenterális adagolásra alkalmazhatók a steril vizes és nem vizes oldatok, szuszpenziók és emulziók. Nem vizes oldószerként vagy hordozóanyagként alkalmazható például propilén-glikol, polietilén-glikol, növényi olaj, így olívaolaj vagy kukoricaolaj, zselatin, és injektálható szerves észter, így etil-oleát. Az ilyen készítményekben alkalmazható segédanyagokra példaként említhetők a tartósítószerkezetek, nedvesítőszerkezetek, emulgeálószerkezetek és diszpergálószerkezetek. Az ilyen készítmények sterilizálása megvalósítható például a baktériumokat visszatartó szűrőn keresztül történő szűréssel, sterilizáló szer alkalmazásával, beugárással vagy melegítéssel. Alkalmazhatók továbbá olyan steril, szilárd készítmények is, amelyeket közvetlenül a felhasználás előtt steril vízzel vagy más steril közeggel injektálható készítménnyé alakítunk.

Rektális vagy vaginális adagolásra alkalmazhatók a szuppozitóriumok, amelyek a hatóanyag mellett hordozóanyagként például kakaóvaját vagy szuppozitórium viaszt tartalmaznak.

A nazális vagy szublinguális adagolásra alkalmas készítményeket a szokásos adalékanyagokkal állítjuk elő.

A találmány szerinti készítményben lévő hatóanyag dózisa széles határok között változtatható, és a kiválasztott adagolási formától függően állítjuk be. A dózis függ továbbá az elérni kívánt terápiás hatástól, az adagolás módjától és a kezelés időtartamától. A napi dózis mértéke általában 0,0001–100 mg/kg testtömeg, ami embereknek és állatoknak hatékonyan elősegíti a növekedési hormon felszabadulását.

A találmány szerinti megoldást közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

1. példa

N-[1-[[2'-[(Metoxi-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluoracetát

A lépés

1-Tetralon-oxim

Egy keverővel, hőmérővel és visszafolyató hűtővel ellátott négynyakú 50 literes lombikban gőzfürdő felett 4,6 liter vízhez 3,72 kg (27,36 mól) nátrium-acetátot adunk kevertetés közben. Ezután 1,9 kg

(27,36 mól) hidroxilamin-hidrokloridot adagolunk hozzá. A szuszpenzióhoz szobahőmérsékleten 12 liter etanolt, majd 1,994 kg (13,68 mól) 1-tetralont adunk. Az adagolótölcsért további 1,7 liter etanollal a reakcióelegybe öblítjük. A kapott halvány narancssárga szuszpenziót 40 perc alatt 75 °C hőmérsékletre melegítjük, és további 75 percen keresztül 75–85 °C közötti hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet ezután külső jégűtéssel lehűtjük, és 32 °C belső hőmérséklet elérése után 15 perc alatt 60 liter jeget tartalmazó 200 literes edénybe szivattyúzzuk. A reakcióedényt további 2 liter vízzel a 200 literes edénybe öblítjük. A jég megolvadása után az elegyet szűrjük, és a nedves szűrletet 4 liter vízzel mossuk. Ezután 1 órán keresztül vízszugárvákuumban szárítjuk, majd két tálcára osztjuk, és vákuumban 40 °C hőmérsékleten 2 napon keresztül tovább szárítjuk. Így 2,094 kg (13,01 mól, 95%) terméket kapunk.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1,90 (m, 2H), 2,80 (t, 6 Hz, 2H), 2,88 (t, 6 Hz, 2H), 7,15–7,35 (m, 3H), 7,90 (d, 8 Hz, 1H), 8,9 (br s, 1H).

B lépés

2,3,4,5-Tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-on

Egy keverővel, hőmérővel, nitrogén bevezetővel és visszafolyatós hűtővel ellátott háromnyakú 22 literes lombikban 10 liter metán-szulfonsavhoz 2,6 kg (18,61 mól) foszfor-pentoxidot adunk. A foszfor-pentoxid maradványát további 1,6 liter metán-szulfonsavval a reakcióedénybe öblítjük. Az elegyet 2,5 órán keresztül 90 °C hőmérsékleten melegítjük, majd jégfürdőn 50 °C hőmérsékletre hűtjük, és 15 perc alatt több részletben 2,00 kg (12,41 mól) 1-tetralon-oximot adunk hozzá. Az elegyet 10 percen keresztül 63 °C hőmérsékleten melegítjük, majd lassan 80 °C hőmérsékletre fűtjük, és 3 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután 70 liter jégre szivattyúzzuk, és 90 perc alatt 11,25 liter 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal elegyítjük olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet 28 °C alatt maradjon. Az elegyet ezután szűrjük, és a reakcióedényt 4 liter szűrlettel átöblítjük. A nedves, rózsaszín anyagot 8 liter vízzel mossuk, majd 45 percen keresztül vízszugárvákuumban szárítjuk. Ezután két tálcára osztjuk, és vákuumban 40 °C hőmérsékleten 2 napon keresztül tovább szárítjuk. Így 1,9 kg (11,79 mól, 95%) terméket kapunk.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2,24 (m, 2H), 2,38 (t, 6 Hz, 2H), 2,82 (t, 6 Hz, 2H), 7,03 (d, 8 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 8,63 (br s, 1H).

C lépés

3-Jód-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-on

1,8 kg (11,17 mól) 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-on 22,33 liter metilén-klorid és 11,78 liter (55,83 mól) hexametil-diszilazán elegyében felvett szuszpenzióját 10 percen keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd 30 °C hőmérsékletre hűtjük, és egy részletben 8,503 kg (33,5 mól) jóddal elegyítjük. A reakcióelegyet 2,5 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. 4,926

kg nátrium-szulfít 44 liter vízben felvett oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és a fenti reakcióelegyet több részletben intenzív kevertetés közben 10 °C alatti hőmérsékleten ehhez az oldathoz töltjük. A reakcióedényt 22,33 liter metilén-kloriddal öblítjük, és a mosófolyadékot a fenti elegyhez öntjük. Az elegyet intenzíven elkeverjük, majd a fázisokat hagyjuk szétválni. A vizes fázist eltávolítjuk, és 22,33 liter metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 11 liter vízzel mossuk, és vákuumban mintegy 5 liter térfogatra bepároljuk. A maradékot 55 liter lóluállal elegyítjük, és vákuumban 10 liter térfogatra bepároljuk. A kapott szuszpenziót szűrjük, a szűrt anyagot további 5 liter toluollal mossuk, majd vákuumban szobahőmérsékleten 24 órán keresztül szárítjuk. Így 1,842 kg (6,42 mól, 57%) terméket kapunk.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2,6–2,8 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 4,64 (t, 8 Hz, 1H), 6,97 (d, 8 Hz, 1H), 7,10–7,35 (m, 3H), 7,55 (br s, 1H).

D lépés

3(R)-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-on-D-borkósav-só

1,79 kg (6,24 mól) 3-jód-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-on 6,2 liter metanolban szuszpendálunk, és a szuszpenziót autoklávba töltjük. 1,55 liter kondenzált ammóniát adunk hozzá, az autoklávot lezárjuk, és kevertetés közben 1 óra alatt 100 °C hőmérsékletre melegítjük. 2 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd 1 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, amelynek során a belső nyomás 1033–1067 kPa. A reakcióelegyet polietilén edénybe töltjük, és az autoklávot kétszer 8 liter metanollal kiöblítjük. A mosófolyadékot vákuumban 30 °C hőmérsékleten bepároljuk, majd a reakcióelegyhez töltjük. A reakcióelegyet vákuumban 30 °C hőmérsékleten közel szárazra pároljuk, majd a maradékot 4 liter etil-acetátban oldjuk, és vákuumban 30 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk.

712 g nátrium-kloridot 2 liter vízben oldunk, és 1,0 kg nátrium-karbonátot 6 liter vízben oldunk. Két liter nátrium-karbonát oldatot adunk a koncentrált maradványhoz, és a kapott szuszpenziót extraháló edénybe viszzük. További 2 liter nátrium-karbonát oldatot adunk a maradványhoz, és az oldatot az extraháló edénybe viszzük. A maradék nátrium-karbonát oldatot hasonló módon használjuk. A nátrium-klorid oldatot a nátrium-karbonát/aminolaktám emulzióhoz adjuk, és a kapott elegyet 10 percen keresztül kevertetjük. Ezután négyszer 6 liter metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-kloridos fázisokat szárazra pároljuk, a maradékot 2 liter etanollal hígítjuk, és a szuszpenziót vákuumban szárazra párolva 1,171 kg nyers terméket kapunk.

A nyers terméket 8 liter etanolban szuszpendáljuk, és egy részletben 900 kg D-borkósavval elegyítjük. 7 liter vizet adunk hozzá, az elegyet 77 °C hőmérsékletre melegítjük, további 45 liter etanollal hígítjuk, és tovább melegítjük. Ezután 43 °C hőmérsékletre hűtjük, és oltóiszappal kezeljük (az oltóiszapot a fent leírt módon állítjuk elő 10,50 g nyers termékéből és 9,1 g D-borkósavból). Az oldatot 48 órán keresztül szobahő-

mérsékleten hagyjuk, majd a szuszpenziót szűrjük, a nedves anyagot 1,8 liter etanollal mossuk, nitrogén atmoszférában és vízszugárvákuumban 20 órán keresztül szárítjuk, majd szárítótálcákon vákuumban 24 órán keresztül tovább szárítjuk. Így 354 g (1,085 mól, 17,4%) terméket kapunk.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2,13 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 3,68 (t, 6 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 7,05 (d, 8 Hz, 1H), 7,16 (t, 8 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,6 (br s, 5H), 10,26 (br s, 1H).

E lépés

3(R)-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-on

229,23 g (0,700 mól) 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-on-D-borkősav-só 4 liter vízben felvett oldatához 194 g (1,40 mól) kálium-karbonátot adunk. Ezután további 100 g és 135 g kálium-karbonát adagolásával pH = 10,5 értékre állítjuk. Az elegyet négyszer 4 liter metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk. A vizes fázist 1,4 kg nátrium-kloriddal kezeljük, és egyszer 4 liter metilén-kloriddal ismét extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk. A kétszer 16 liter extraktumot egyesítjük, szűrjük, és vákuumban szárazra pároljuk. Így 115,5 g terméket kapunk, amely 1,6 tömeg% szennyezőanyagot tartalmaz. Ez a vizsgálatok szerint 7-jód-3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-on.

107,02 g (0,607 mól) fenti intermedier 1,712 liter etanolban felvett oldatát szobahőmérsékleten 276 kPa nyomáson 4,00 g 10 tömeg% palládium/szén katalizátoron 4 órán keresztül hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Így 101,08 g (0,574 mól, 94,4%) terméket kapunk.

F lépés

4,4-Dimetil-azetidin-2-on

Egy mágneses keverővel, hőmérővel, benyúló hűtővel és nitrogén bevezetővel ellátott három literes háromnyakú gömblombikban 1 liter étert töltünk. A lombikot -65 °C hőmérsékletre hűtjük, és 500–600 ml izobutilént kondenzálunk bele. A benyúló hűtőt csepegtető tölcserre cseréljük, és 1,5 óra alatt 200 ml (325 g, 2,30 mól) klórszulfonil-izocianátot csepegtetünk az elegyhez. Ezután 1,5 órán keresztül -65 °C hőmérsékleten tartjuk, majd a száraz jég/aceton hűtőfürdőt metanol/jég fürdőre cseréljük, és a belső hőmérsékletet hagyjuk lassan -5 °C értékre emelkedni. Ez idő alatt megindul a reakció, a belső hőmérséklet 15 °C értékre nő, és gázfejlődés észlelhető. A belső hőmérsékletet néhány percen keresztül 15 °C értéken tartjuk, majd ismét -5 °C értékre csökkentjük, és az elegyet 1 órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertetjük. A metanol/jég fürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és egy éjszakán keresztül kevertetjük.

A reakcióelegyet mechanikai keverővel ellátott, háromnyakú 12 literes gömblombikba visszük, és 2 liter éterrel hígítjuk. Intenzív kevertetés közben 2 liter telített vizes nátrium-szulfít oldattal elegyítjük, majd 1 óra

elteltével további 1 liter telített vizes nátrium-szulfít oldatot adunk hozzá, végül nátrium-hidrogén-karbonáttal mintegy pH = 7 értékre állítjuk. Az elegyet további 30 percen keresztül kevertetjük, majd a fázisokat hagyjuk szétválni. Az éteres fázist eltávolítjuk, és a vizes fázist kétszer 1 liter éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat egyszer 500 ml telített vizes nátrium-karbonát oldattal és egyszer 500 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. Az éteres fázist eltávolítjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így 33 g halványsárga olajat kapunk. A vizes fázist szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal lúgosítjuk, és háromszor 1 liter éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat a fent leírt módon mossuk és szárítjuk, majd az eredeti 33 g halványsárga olajjal egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Így 67,7 g terméket kapunk. A vizes fázist négyszer 1 liter metilén-kloriddal tovább extraháljuk, és a fent leírt módon mossuk, és szárítjuk. Így további 74,1 g terméket kapunk. A vizes fázist négyszer 1 liter metilén-kloriddal ismét extrahálva további 21,9 g terméket kapunk. Az egyesített terméket (163,7 g, 1,65 mól, 72%) a G lépésben további tisztítás nélkül felhasználjuk.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 6H), 2,75 (d, 3 Hz, 2H), 5,9 (br s, 1H).

G lépés

N-(t-Butoxi-karbonil)-4,4-dimetil-azetidin-2-on

Egy mágneses keverővel, hőmérővel, nitrogén bevezetővel és adagolótölcsérrel ellátott ötliteres háromnyakú gömblombikba 88,2 g (0,89 mól) 4,4-dimetil-azetidin-2-on (F lépés), 800 ml metilén-kloridot, 150 ml (1,08 mól) trietil-amint és 10,9 g (0,089 mól) 4-dimetil-amino-piridint töltünk. Az oldathoz kevertetés közben és szobahőmérsékleten 15 perc alatt 235 g (1,077 mól) di-terc-butildikarbonát 300 ml metilén-kloridban felvett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 1 liter metilén-kloriddal hígítjuk, és 500 ml telített vizes ammónium-klorid oldattal, 500 ml vízzel és 500 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így 180,3 g nyers terméket kapunk narancssárga szilárd anyag formájában, amely a H lépésben további tisztítás nélkül felhasználható.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,50 (s, 9H), 1,54 (s, 6H), 2,77 (s, 2H).

H lépés

3-t-Butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánsav

Egy mágneses keverővel, hőmérővel, nitrogén bevezetővel és adagolótölcsérrel ellátott háromliteres háromnyakú gömblombikba 180,3 g (0,89 mól) N-(t-butoxi-karbonil)-4,4-dimetil-azetidin-2-on 1 liter tetrahydrofuránban felvett oldatát töltjük. Az oldatot 0–5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, és 30 perc alatt 890 ml 1,0 mól/l vizes lítium-hidroxid oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 0–5 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd 1 liter éterrel és 1 liter vízzel hígítjuk. A fázisokat hagyjuk szétválni, és a

vizes fázist további 1 liter étterrel extraháljuk. A vizes fázist 1 liter telített vizes nátrium-hidrogén-szulfát oldattal megsavanyítjuk, és egyszer 1 liter, majd kétszer 500 ml étterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 500 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 173 g sárga olajat kapunk, amely állás közben megszilárdul. Ezt az anyagot meleg hexánban felvesszük, szűrjük, és nagy vákuumban szárítjuk. Így 168,5 g (0,775 mól, 87%) terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,39$ (s, 6H), 1,44 (s, 9H), 2,72 (s, 2H).

FAB-MS $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ -re számítva 217, talált 218 (M+M, 54%).

I lépés

3-t-Butoxi-karbonil-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butánamid

8,70 g (49,4 mmól) 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-2-on (E lépés) 100 ml metilén-kloridban felvett oldatához 10,73 g (49,4 mmól) 3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánsavat (H lépés) és 13,8 ml (10,0 g, 99 mmól, 2 ekvivalens) trietilamin adunk. A reakcióedényt szobahőmérsékletű vízfürdőbe merítjük, majd egy részletben 26 g (59 mmól, 1,2 ekvivalens) benzotriazol-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluor-foszfátot adunk hozzá, és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 300 ml etil-acetáttal hígítjuk, és háromszor 5%-os vizes citromsavval, kétszer telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és egyszer telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist eltávolítjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív nagynyomású folyadékkromatográfián szilikagélen etil-acetát/hexán 4:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 17,42 g (46,4 mmól, 94%) terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,37$ (s, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,95 (m, 1H), 2,46 (d, 15 Hz, 1H), 2,59 (d, 15 Hz, 1H), 2,6–3,0 (m, 3H), 4,53 (m, 1H), 5,30 (br s, 1H), 6,72 (d, 7 Hz, 1H), 6,98 (d, 8 Hz, 1H), 7,1–7,3 (m, 3H), 7,82 (br s, 1H).

FAB-MS $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ -re számítva 375, talált 376 (M+M, 70%).

J lépés

4-Metil-2'-nitro-1,1'-bifenil

34 g (0,25 mól) 4-tolil-bórsav és 34 g (0,168 mól) 2-bróm-1-nitrobenzol 170 ml 5n nátrium-hidroxid oldatban, 57 ml vízben, 215 ml izopropanolban és 1080 ml benzolban felvett elegyéhez intenzív kevertetés közben és nitrogén atmoszférában 11,9 g tetrakisz(trifenil-foszfín)-palládiumot adunk. A kevert kétfázisú reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük, celiten szűrjük, és a szűrt anyagot friss benzollal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, háromszor vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradék-

ot (46,1 g) preparatív nagynyomású folyadékkromatográfián szilikagélen hexán/etil-acetát 20:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 28,05 g terméket kapunk.

EI-MS $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ -re számítva 213, talált 213 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,38$ (s, 3H), 7,20 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,8 (d, 1H).

K lépés

4-Bróm-metil-2'-nitro-1,1'-bifenil

6,0 g (28,2 mmól) 4-metil-2'-nitro-1,1'-bifenil (J lépés), 4,99 g (28,2 mmól) N-bróm-szukcinimid és 653 mg AIBN 75 ml széntetrakloridban felvett oldatát negatív kálium-jodid tesztig (1,5 óra) visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva 8,41 g nyers terméket kapunk. $^1\text{H-NMR}$ vizsgálat szerint a termék mintegy 75 tömeg% monobróm-származékot és 10 tömeg% dibróm-származékot tartalmaz 15 tömeg% reagálatlan kiindulási anyag mellett.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,53$ (s, 2H), 7,2–7,7 (m, 7H), 7,85 (m, 1H).

EI-MS $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}$ -re számítva 272, talált 272, 274 (M^+).

L lépés

4-Hidroxi-metil-2'-nitro-1,1'-bifenil

7,27 g (24,8 mmól) 4-bróm-metil-2'-nitro-1,1'-bifenil 50 ml ecetsavban felvett oldatához 4,88 g (49,1 mmól) kálium-acetátot adunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük, szűrjük, és a csapadékot kétszer ecetsavval mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-éterrel eldörzsöljük. Az éteres fázist egymás után vízzel, háromszor telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 ml metanolban oldjuk, 5 ml 6n, metanos kálium-hidroxid oldattal elegyítjük, amikoris vékonyréteggromatográfián kiindulási anyag már nem mutatható ki. A reakcióelegyet ecetsavval megsavanyítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot éterben oldjuk, és az oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel ecetsavmentesre mossuk. Magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a maradékot preparatív nagynyomású folyadékkromatográfián szilikagélen hexán/etil-acetát 3:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 620 mg 2'-nitro-1,1'-bifenil-4-karboxaldehidet, majd 3,06 g (13,4 mmól, 54%) 4-hidroxi-metil-2'-nitro-1,1'-bifenilt kapunk.

M lépés

4-(Tetrahidro-piránil-oxi)-metil-2'-nitro-1,1'-bifenil

3,06 g (13,4 mmól) 4-hidroxi-metil-2'-nitro-1,1'-bifenil és 1,8 ml (20,1 mmól) 3,4-dihidropirán 50 ml metilén-kloridban felvett oldatához nitrogén atmoszférában 336 mg (1,34 mmól) piridinium-p-toluol-szulfonátot adunk. 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, amikor is vékonyréteggromatográfián kiindulási anyag

már nem mutatható ki. A reakcióelegyet 300 ml etil-éterrel hígítjuk, az éteres fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékot preparatív, nagynyomású folyadékkromatográfián szilikagélén hexán/etil-acetát 10:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 4,47 g terméket kapunk.

N lépés

4-(Tetrahidro-piránil-oxi)-metil-2'-amino-1,1'-bifenil 4,12 g (13,2 mmól) 4-(tetrahidro-piránil-oxi)-metil-2'-nitro-1,1'-bifenil 100 ml metanolban felvett oldatát 276 kPa nyomáson 5 tömeg% palládium/szén katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel 2 óra alatt befejeződik. A reakcióelegyet diatomaföldön szűrjük, a szűrt anyagot metanollal mossuk, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 3,57 g terméket kapunk.

O lépés

4-Hidroximetil-2'-(metoxi-karbonil)-amino-1,1'-bifenil

500 mg (1,76 mmól) (tetrahidro-piránil-oxi)-metil-2-amino-1,1'-bifenil 6 ml piridinben felvett oldatához 0,41 ml (5,3 mmól) metil-klor-formiátot adunk. A reakcióelegyet 48 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-éterben felvesszük, és vízzel háromszor mossuk. Az éteres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így 547 mg nyers 4-(tetrahidro-piránil-oxi)-metil-2'-(metoxi-karbonil)-amino-1,1'-bifenilt kapunk.

250 mg nyers 4-(tetrahidro-piránil-oxi)-metil-2'-(metoxi-karbonil)-amino-1,1'-bifenil 4 ml metanolban felvett oldatához 1 ml 10%-os, metanolos p-toluol-szulfonsavat adunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal lúgosítjuk, és etil-acetáttal hígítjuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív vékonyréteggromatográfián szilikagélén metilén-klorid/metanol 100:3 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 137 mg terméket kapunk.

FAB-MS (Li⁺) C₁₅H₁₅NO₃-ra számítva 257, talált 264 (M+Li).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3,51 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,62 (br s, 1H), 7,14 (dd, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,4 (dd, 4H).

P lépés

4-Bróm-metil-2'-(metoxi-karbonil)-amino-1,1'-bifenil

239 mg (0,93 mmól) 4-hidroximetil-2'-(metoxi-karbonil)-amino-1,1'-bifenil 4 ml metilén-kloridban felvett oldatához 3,0 ml (22,7 mmól) bróm-trimetil-szilánt adunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd további metilén-kloriddal hígítjuk, és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív vékonyréteggromatográfián szilikagélén metilén-klorid/metanol 100:3 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 190 mg terméket kapunk.

Q lépés

N-[1-[[2'-[(Metoxi-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

222 mg (0,594 mmól) 3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-N-(2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il)-butánamid (1 lépés) 6 ml száraz dimetil-formamidban felvett oldatához 30 mg 60 tömeg%-os, olajos nátrium-hidrid diszperziót (18 mg nátrium-hidrid, 0,75 mmól, 1,3 ekvivalens) adunk. A reakcióelegyet 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 190 mg (0,594 mmól) szilárd 4-bróm-metil-2'-(metoxi-karbonil)-amino-1,1'-bifenilt adunk hozzá. 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd etil-acetáttal, és ezután 50 ml vízzel hígítjuk. A szerves fázist vízzel négyszer mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív vékonyréteggromatográfián szilikagélén metilén-klorid/metanol 100:3 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 231 mg (0,376 mmól, 63%) terméket kapunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,23 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,85 (m, 1H), 2,40 (dd, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,53 (m, 1H), 4,94 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,2 (m, 12H), 8,09 (d, 1H).

R lépés

N-[1-[[2'-[(Metoxi-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

86 mg (0,14 mmól) Q lépés szerinti vegyületet 2 ml metilén-kloridban felvett oldatához 1,0 ml trifluor-ecetsavat adunk. Egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot közepes nyomású folyadékkromatográfián C8 tölteten metanol/0,1%-os vizes trifluor-ecetsav 60:40 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízből liofilizálva 69 mg (0,13 mmól, 96%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

FAB-MS: C₃₀H₃₄N₄O₄-re számítva 514, talált 515 (M+M).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,34 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,54 (br s, 3H), 4,40 (dd, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 7,30 (m, 12H), 7,54 (br s, 1H).

2. példa

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

N-[1-[[2'-Nitro][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-amino-3-metil-butánamid

A cím szerinti vegyületet 4-bróm-metil-2'-nitro-1,1'-bifenilből (1. példa K lépés) és 3-terc-butoxi-kar-

bonil-amino-3-metil-N-(2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il)-butánamidból (1. példa I lépés) állítjuk elő az 1. példa Q lépésben leírt módon.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,34 (s, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,83 (m, 1H), 2,35–2,70 (m, 5H), 4,50 (m, 1H), 4,84 (d, 15 Hz, 1H), 5,23 (d, 15 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 6,64 (d, 7 Hz, 1H), 7,1–7,6 (m, 11H), 7,80 (d, 8 Hz, 1H).

FAB-MS C₃₃H₃₈N₄O₆-ra számítva 586, talált 587 (M+M).

B lépés

N-[1-[[2'-Amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-amino-3-metil-butánamid

7,79 g (13,23 mmól) A lépés szerinti vegyület és 0,9 g 5 tömeg%-os palládium/szén katalizátor 200 ml metanolban felvett oldatát 276 kPa nyomáson hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel befejeződése után a katalizátort celiten kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 6,6 g (11,9 mmól, 90%) terméket kapunk.

FAB-MS: C₃₃H₄₄N₄O₄-re számítva 556, talált 557 (M+M).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,32 (s, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,87 (m, 1H), 2,51 (dd, 1H), 2,59 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,32 (br s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,21 (m, 10H).

C lépés

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-*t*-butoxi-karbonil-3-amino-3-metil-butánamid

88,4 mg (0,158 mmól) B lépés szerinti vegyület 4 ml metilén-kloridban felvett oldatához szobahőmérsékleten 0,5 ml (8,5 mmól) metil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, amikoris vékonyrétegekromatográfiásan kiindulási anyag már nem mutatható ki. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélén etil-acetát/n-hexán 3:1 eleggyel eluáljuk. Így 66 mg (0,11 mmól, 68%) terméket kapunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,89 (m, 1H), 2,49 (dd, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 4,50 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,26 (br s, 1H), 6,24 (br s, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,22 (m, 11H), 7,71 (d, 1H).

D lépés

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

66 mg (0,11 mmól) C lépés szerinti vegyület 2 ml metilén-kloridban felvett oldatához 2 ml trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, amikoris vékonyrétegekromatográfiásan kiindulási anyag már nem mutatható ki. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot közepes nyomású folyadékkromatográfiá-

san C8 tölteten metanol/0,1%-os vizes trifluor-ecetsav 60:40 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 26 mg (0,051 mmól, 46%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

FAB-MS: C₃₀H₃₅N₅O₃-ra számítva talált 536 (M+Na).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,29 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 7,22 (m, 10H), 7,60 (d, 1H).

3. példa

N-[1-[[2'-[(Etil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

N-[1-[[2'-[(Etil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid

A cím szerinti vegyületet *N*-[1-[(2'-amino)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-*tert*-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból (2. példa B lépés) és etil-izocianátból állítjuk elő a 2. példa C lépésében leírt módon.

B lépés

N-[1-[[2'-[(Etil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet az A lépés szerinti vegyületből állítjuk elő a 2. példa D lépésében leírt módon.

FAB-MS: C₃₁H₃₇N₅O₃-ra számítva 527, talált 550 (M+Na).

¹H-NMR (2400 MHz, CD₃OD): δ = 1,04 (t, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,09 (q, 2H), 4,41 (dd, 1H), 5,01 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 7,24 (m, 11H), 7,60 (d, 1H).

4. példa

N-[1-[[2'-[(2-Propil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

N-[1-[[2'-[(2-Propil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid

A cím szerinti vegyületet *N*-[1-[(2'-amino)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-*tert*-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból (2. példa B lépés) és izopropil-izocianátból állítjuk elő a 2. példa C lépésében leírt módon.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,06 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,88 (m, 1H), 2,48 (dd, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,28

(br s, 1H), 6,08 (br s, 1H), 6,68 (br s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,70 (d, 1H).

B lépés

N-[1-[[2'-[(2-Propil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet A lépés szerinti vegyületből állítjuk elő a 2. példa D lépésében leírt módon.

FAB-MS: $C_{32}H_{39}N_5O_3$ -ra számítva 541; talált 541 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,05 (dd, 6H), 1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 7,3 (m, 12H), 7,63 (d, 1H).

5. példa

N-[1-[[2'-[(Amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

N-[1-[[2'-[(Amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-terc-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

445 mg (0,80 mmól) *N*-[1-[(2'-amino)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-terc-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid (2. példa B lépés) 3 ml metilén-kloridban felvett oldatához nitrogén atmoszférában 4 ml (29,5 mmól) trimetil-szilil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen etil-acetát/hexán 4:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 211 mg (0,35 mmól, 44%) terméket kapunk.

FAB-MS: $C_{34}H_{41}N_5O_5$ -re számítva 599; talált 622 (M+Na).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,31 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,90 (m, 1H), 2,48 (dd, 2H), 2,60 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,28 (br s, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,22 (m, 11H), 7,72 (d, 1H).

B lépés

N-[1-[[2'-[(Amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet az A lépés szerinti vegyületből állítjuk elő a 2. példa D lépésében leírt módon.

FAB-MS: $C_{29}H_{33}N_5O_3$ -ra számítva 499; talált 500 (M+M).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,50 (dd, 1H), 2,65 (m, 2H), 4,42 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,27 (m, 10H), 7,60 (d, 1H).

6. példa

N-[1-[[2'-[(Morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

N-[1-[[2'-Izocianátó][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid

2,0 g (3,6 mmól) *N*-[1-[(2'-amino)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid (2. példa, B lépés) és 2,0 ml (14 mmól) trietilamin 40 ml metilén-kloridban felvett oldatát nitrogén atmoszférában

-10 °C hőmérsékletre hűtjük, és egy részletben 2,12 g (7,15 mmól) trifoszfénal elegyítjük. Exoterm reakció kezdődik, amelynek során az elegyet 1,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, amikoris vékonyréteg-kromatográfián szilikagélen hexán/etil-acetát 1:1 eleggyel eluálva kiindulási anyag már nem mutatható ki. A reakcióelegyet 40 ml hexánnal hígítjuk, szűrjük, és a szűrletet 150 g szilikagélen hexán/etil-acetát 1:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 1,65 g (2,84 mmól, 79%) terméket kapunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,34 (s, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,84 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,49 (dd, 1H), 2,52 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,34 (br s, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (m, 12H).

B lépés

N-[1-[[2'-[(Morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

100 mg (0,17 mmól) A lépés szerinti vegyület 2 ml metilén-kloridban felvett oldatához 0,017 ml (0,19 mmól) morfolint adunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, amikoris vékonyréteg-kromatográfián kiindulási anyag már nem mutatható ki. A reakcióelegyet 1 ml trifluor-ecetsavval hígítjuk, 0,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív közepes nyomású, reverz fázisú folyadékkromatográfián C8 tölteten metanol/0,1% vizes trifluor-ecetsav 65:35 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 88 mg (0,15 mmól, 88%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

FAB-MS: $C_{33}H_{39}N_5O_4$ -re számítva 569; talált 592 (M+Na).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,35 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 4,40 (dd, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 7,3 (m, 12H).

7. példa

N-[1-[[2'-[(Piperazino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet *N*-[1-[(2'-izocianátó]

to)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból és piperazinnál állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

FAB-MS: $C_{33}H_{40}N_6O_3$ -ra számítva 568; talált 593 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta=1,27$ (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,4 (dd, 2H), 2,59 (m, 2H), 3,20 (dd, 2H), 3,30 (dd, 4H), 4,40 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 7,30 (m, 12H).

8. példa

N-[1-[[2'-[[2-(2-Hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

N-[1-[[2'-[[2-(2-Hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-terc-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

A cím szerinti vegyületet *N*-[1-[[2'-izocianáto)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-amino-3-metil-butánamidból és etanol-aminból állítjuk elő a 6. példa A lépésében leírt módon.

FAB-MS: $C_{36}H_{45}N_5O_6$ -ra számítva 643; talált 666 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta=1,29$ (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,90 (m, 1H), 2,5 (dd, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,21 (m, 11H), 7,74 (d, 1H).

B lépés

N-[1-[[2'-[[2-(2-Hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet az A lépés szerinti vegyületből állítjuk elő a 6. példa B lépésében leírt módon.

FAB-MS: $C_{31}H_{37}N_5O_4$ -re számítva 543; talált 545.

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta=1,34$ (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 2,64 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 4,41 (dd, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 7,24 (m, 11H), 7,62 (d, 1H).

9. példa

N-[1-[[2'-[[2-(2-Hidroxi-propil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet *N*-[1-[[2'-izocianáto)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból és 1-amino-2-propanolból állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

FAB-MS: $C_{10}H_{10}N_5O_4$ -re számítva 557;

talált 580 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta=1,00$ (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,01 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,25 (m, 11H), 7,62 (d, 1H).

10. példa

N-[1-[[2'-[[3-(3-Hidroxi-propil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet *N*-[1-[[2'-izocianáto)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból és 3-amino-2-propanolból állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

FAB-MS: $C_{32}H_{39}N_5O_4$ -re számítva 557; talált 580 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta=1,34$ (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 2,65 (m, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,42 (dd, 1H), 5,04 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,28 (m, 11H), 7,59 (d, 1H).

11. példa

N-[1-[[2'-[[2,3-Dihidroxi-propil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet *N*-[1-[[2'-izocianáto)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból és 3-amino-1,2-propándiolból állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

FAB-MS: $C_{32}H_{39}N_5O_4$ -re számítva 557; talált 580 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta=1,34$ (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,51 (dd, 1H), 2,66 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 7,25 (m, 10H), 7,59 (d, 1H).

12. példa

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-oxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

4-Metil-fenil-trimetil-sztannán

41,4 liter (41,4 mól) 1,0 mól/l koncentrációjú, di-*tert*-butil-éterben felvett *p*-tolil-magnézium-bromid oldatot csepegtetünk 4 óra alatt $-5^\circ C$ alatti hőmérsékleten 546 g (2,79 mól) trimetil-ón-klorid 4 liter tetrahidrofuranban felvett és $-10^\circ C$ hőmérsékletre hűtött oldatához nitrogén atmoszféra alatt. A szuszpenziót 12 óra alatt lassan hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 1 liter telített ammónium-klorid oldattal, majd a csapadék oldódásához szükséges mennyiségű (mintegy 1 liter) vízzel hígítjuk. Az oldatot egyszer 4 liter és há-

romszor 2 liter éter/hexán 1:1 eleggyel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot flash kromatográfiásan szilikagélén hexán/etil-acetát 95:5 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így fehér 4,4'-dimetil-bifenil-kristályokat tartalmazó halvány sárga olajat kapunk, amelyből a kristályokat kiszűrve 711,3 g (100%) terméket nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=0,30$ (s, 9H), 2,34 (s, 3H), 7,19 (d, 7,7 Hz, 2H), 7,40 (d, 7,7 Hz, 2H).

B lépés

4-Metil-2'-acetil-1,1'-bifenil

13,25 g (66 mmól) 2'-bróm-acetofenon és 22,8 g (89 mmól) 4-metil-fenil-trimetil-sztannát 190 ml dimetil-formamidban felvett oldatához intenzív kevertetés közben és nitrogén atmoszférában 8,64 g (12 mmól) bisz(trifenil-foszfon)-palládium(II)-kloridot adunk, és az elegyet 6 órán keresztül 150 °C hőmérsékleten melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, 1000 ml vízre öntjük, és a szuszpenziót etil-éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat négyszer vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiásan szilikagélén hexán/etil-acetát 10:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 9,8 g (47 mmól, 71%) terméket kapunk olaj formájában.

EI-MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}$ -re számítva 210; talált 210 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=1,98$ (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 7,20 (s, 4H), 7,3–7,5 (m, 4H).

C lépés

4-Metil-2'-hidroxi-1,1'-bifenil

4,2 g (20,0 mmól) 4-metil-2'-acetil-1,1'-bifenil (B lépés) metilén-kloridban felvett oldatához nitrogén atmoszférában 8,98 g 85%-os m-klór-perbenzoesavat adunk. A kapott szuszpenziót 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és 10 perc alatt 1,54 ml trifluor-ecetsavat csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 50 ml metilén-kloriddal hígítjuk, és egymás után 50 ml 10 tömeg%-os nátrium-szulfit oldattal, 50 ml telített vizes kálium-karbonát oldattal és háromszor 50 ml vízzel mossuk. A szerves fázist eltávolítjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott 4,1 g olajat 20 ml metanolban oldjuk, 2,0 ml 5n vizes nátrium-hidroxid oldattal elegyítjük, és 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután ecetsavval pH = 5–6 értékre állítjuk, a metanolt vákuumban eltávolítjuk, a maradékot éterben felvesszük, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott 3,0 g nyers terméket preparatív nyomású folyadékkromatográfiásan szilikagélén hexán/etil-acetát 10:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 1,85 g (10,0 mmól, 50%) terméket kapunk olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=2,40$ (s, 3H), 5,22 (br s, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,2–7,4 (m, 6H).

EI-MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ -ra számítva 184; talált 184 ($\text{M}+100\%$).

D lépés

4-Metil-2'-acetoxi-1,1'-bifenil

1,0 g (5,4 mmól) 4-metil-2'-hidroxi-1,1'-bifenil 2,0 ml piridinben felvett oldatához 2 ml ecetsav-anhidridet adunk. A reakcióelegyet 5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 1,11 g (4,9 mmól, 90%) terméket kapunk olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=2,07$ (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 7,07 (dd, 3,8 Hz; 1H), 7,15 (d, 8 Hz, 2H), 7,2–7,4 (m, 5H).

E lépés

4'-Bróm-metil-2-acetoxi-1,1'-bifenil

A cím szerinti vegyületet 4-metil-2'-acetoxi-1,1'-bifenilből állítjuk elő az 1. példa K lépésében leírt módon.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=2,05$ (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,20–7,45 (m, 7H).

F lépés

N-[1-[(2'-Acetoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-terc-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

A cím szerinti vegyületet 4-bróm-metil-2'-acetoxi-1,1'-bifenilből és 3-terc-butoxi-karbonil-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butánamidból (1. példa I lépés) állítjuk elő az 1. példa Q lépésében leírt módon.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=1,38$ (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,85 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,35–2,65 (m, 5H), 4,52 (m, 1H), 4,84 (d, 15 Hz, 1H), 5,30 (d, 15 Hz, 1H), 6,71 (d, 7 Hz, 1H), 7,1–7,4 (m, 12H).

G lépés

N-[1-[(2'-Hidroxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-terc-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

469 mg (0,87 mmól) F lépés szerinti vegyület 25 ml metanolban felvett oldatához szobahőmérsékleten 5 ml 5n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk. Egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot metilén-kloridban oldjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva 450 mg nyers terméket kapunk, amit a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználunk.

H lépés

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-oxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-terc-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

100 mg (mintegy 0,2 mmól) G lépés szerinti nyers termék 5 ml metilén-kloridban felvett oldatához 1,0 ml (17 mmól) metil-izocianátot és 0,1 ml 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént adunk nitrogén atmoszférában. A reakcióelegyet 10 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. Így 146 mg nyers terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=1,32$ (s, 3H), 1,33 (s,

3H), 1,39 (s, 9H), 2,12 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 4,38 (dd, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,36 (m, 11H).

I lépés

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-oxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

72 mg H lépés szerinti nyert termék 3,5 ml metilén-kloridban felvett oldatához 1,0 ml trifluor-ecetsavat adunk. Az elegyet 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot reverz fázisú közepes nyomású folyadékkromatográfián C8 tölteten metanol/0,1% vizes trifluor-ecetsav 60:40 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 34 mg (0,066 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

FAB-MS: $C_{30}H_{34}N_4O_4$ -re számítva 514; talált 537 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =1,34 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 4,38 (dd, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,36 (m, 11H).

13. példa

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

N-[1-[[2'-(Izotiocianáto)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid és *N*-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

300 mg (0,60 mmól) *N*-[1-[[2'-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid (2. példa B lépés) és 1,8 g (25 mmól) metil-izotiocianát 15 ml benzolban felvett oldatát nitrogén atmoszférában 24 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot preparatív vékonyrétegkromatográfián szilikagélén etil-acetát/hexán 3:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 69 mg gyorsabban mozgó terméket kapunk, amely az azonosítás szerint *N*-[1-[[2'-(izotiocianáto)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid.

FAB-MS: $C_{34}H_{39}N_4O_4$ -re számítva 598; talált 621 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =1,35 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,84 (m, 1H), 2,48 (dd, 2H), 2,52 (m, 3H), 4,50 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,30 (m, 11H).

Lassabban mozgó termékként 122 mg *N*-[1-[[2'-(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-

2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidot kapunk.

FAB-MS: $C_{35}H_{43}N_5O_4$ -re számítva 629; talált 652 (M+Na).

5 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =1,32 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,85 (m, 1H), 2,48 (dd, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,50 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,22 (m, 12H).

B lépés

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-tio-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

122 mg (0,19 mmól) *N*-[1-[[2'-[(metil-amino-tio-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid 3 ml metilén-kloridban felvett oldatához 1,0 ml trifluor-ecetsavat adunk. 1 óra elteltével vékonyrétegkromatográfián kiindulási anyag már nem mutatható ki. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot reverz fázisú közepes nyomású folyadékkromatográfián C8 tölteten metanol/0,1% vizes trifluor-ecetsav 60:40 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 84 mg (0,16 mmól, 84%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

FAB-MS: $C_{30}H_{35}N_4O_2$ -re számítva 529; talált 531.

30 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =1,32 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,53 (dd, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 4,4 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 7,3 (m, 12H).

14. példa

N-[1-[[2'-[(Amino-tio-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

100 mg (0,17 mmól) *N*-[1-[[2'-(izotiocianáto)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid (13. példa A lépés) 5 ml metanolban felvett oldatát 5 percen keresztül gáz halmazállapotú vizes ammóniával kezeljük. Vékonyrétegkromatográfián kiindulási izotiocianát már nem mutatható ki. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 3 ml metilén-kloridban oldjuk, és 1 ml trifluor-ecetsavval elegyítjük. Egy órán keresztül szobahőmérsékleten hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot reverz fázisú, közepes nyomású folyadékkromatográfián C8 tölteten metanol/0,1% vizes trifluor-ecetsav 60:40 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 53 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

FAB-MS: $C_{29}H_{33}N_5O_2$ -re számítva 515; talált 516 (M+H).

60 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ =1,34 (s, 3H), 1,38 (s,

3H), 2,12 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,54 (dd, 2H), 2,60 (m, 2H), 4,42 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 7,30 (m, 12H).

15. példa

N-[1-[[2'-[(*Dimetil-amino-karbonil*)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A. lépés

4-(*Tetrahidro-pirazil-oxi*)-metil-2'-izocianáto-1,1'-bifenil

200 mg (0,70 mmól) 4-(*tetrahidro-piranol-oxi*)-metil-2'-amino-1,1'-bifenil (1. példa N lépés) és 0,40 ml trietilamin 10 ml metilén-kloridban felvett oldatához nitrogén atmoszférában 420 mg (0,24 mmól) trifoszgént adunk. A reakcióelegyet 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, amikor vékonyréteggromatográfián szilikagélén hexán/etil-acetát 2:1 eleggyel eluálva maradék amin már nem mutatható ki. A reakcióelegyet vákuumban bepárolva nyers terméket kapunk, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható.

B lépés

4-Hidroxi-metil-2'-(*dimetil-amino-karbonil*)-amino-1,1'-bifenil

Az A lépésben kapott nyers termék 4 ml metanolban felvett oldatához 4 ml 40%-os vizes *dimetil-amino* oldatot adunk. Az elegyet 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot 4 ml metanolban oldjuk, majd 1 ml 10%-os, metanolos *p*-toluol-szulfonsavval elegyítjük. 15 percen keresztül szobahőmérsékleten hagyjuk, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal elegyítjük. Az elegyet vízzel hígítjuk, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív vékonyréteggromatográfián szilikagélén hexán/etil-acetát 2:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 133 mg terméket kapunk.

C lépés

4-Bróm-metil-2'-(*dimetil-amino-karbonil*)-amino-1,1'-bifenil

A B lépés szerinti termék 4 ml metilén-kloridban felvett oldatához 0,16 ml (1,21 mmól) trimetil-szilil-bromidot adunk. Az elegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd metilén-kloriddal hígítjuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal kétszer mossuk, és a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így 133 mg nyers terméket kapunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=2,78 (s, 6H), 4,5 (s, 2H), 6,4 (br s, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,49 (d, 1H), 8,10 (d, 1H).

D lépés

N-[1-[[2'-[(*Dimetil-amino-karbonil*)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

147 mg (0,39 mmól) 3-*t*-butoxi-karbonil-amino-3-

metil-*N*-[2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-butánamid (1. példa I lépés) 5 ml száraz *dimetil-formamid*ban felvett oldatához 20 mg 60 tömeg%-os, olajos nátrium-hidrid diszperziót (12 mg, 0,5 mmól, 1,3 ekvivalens NaH) adunk. A reakcióelegyet 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 133 mg 4-bróm-metil-2'-(*dimetil-amino-karbonil*)-amino-1,1'-bifenilt adunk hozzá. 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd etil-acetáttal hígítjuk. Vízzel négyszer mossuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 4 ml metilén-kloridban oldjuk, és 1 ml trifluor-ecetsavval elegyítjük. 1,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot reverz fázisú közepes nyomású folyadékkromatográfián C8 tölteten metanol/0,1% vizes trifluor-ecetsav 65:35 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 116 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

FAB-MS: C₃₁H₃₇N₅O₃-ra számítva 527; talált 529.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=1,34 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,54 (dd, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 4,44 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 7,28 (m, 11H), 7,49 (d, 1H).

16. példa

N-[1-[[2'-[(1,3-Dihidroxi-prop-2-il)-amino-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

N-[1-[[2'-[(1,3-Dihidroxi-prop-2-il)-amino-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid

125 mg (0,23 mmól) *N*-[1-(2'-amino)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-*t*-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid (2. példa B lépés) és 0,10 ml (0,72 mmól) trietilamin 5 ml metilén-kloridban felvett oldatához nitrogén atmoszférában -10 °C hőmérsékleten 133 mg (0,45 mmól) trifoszgént adunk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 1 órán keresztül kevertetjük. Ezután ismét -10 °C hőmérsékletre hűtjük, és további 0,30 ml (0,23 mmól) trietilamint adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyhez egyrésztben 280 mg (2,20 mmól) szerinol-hidrokloridot adunk, és szobahőmérsékleten addig kevertetjük, amíg vékonyréteggromatográfián hexán/etil-acetát 1:1 eleggyel eluálva maradék izocianát már nem mutatható ki. A reakcióelegyet vákuumban bepárolva nyers terméket kapunk.

B lépés

N-[1-[[2'-[(1,3-Dihidroxi-prop-2-il)-amino-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

Az A lépés szerinti nyers termék 5 ml metilén-klorid-

ban felvett oldatához 2 ml trifluor-ecetsavat adunk. Egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot reverz fázisú közepes nyomású folyadékkromatográfiásan C8 tölteten metanol/0,1% vizes trifluor-ecetsav 55:45 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 66 mg (0,096 mmól, a két lépésre vonatkoztatva 42%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

FAB-MS: $C_{32}H_{39}N_5O_5$ -re számítva 573; talált 596 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,48 (dd, 2H), 2,69 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 7,25 (m, 11H), 7,62 (d, 1H).

17. példa

N-[1-[[2'-[[[(2R)-Hidroxi-propil-amino]-karbonil]-amino]]1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet N-[1-[[[(2'-izocianáto)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból és (R)-(-)-1-amino-2-propanolból állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

FAB-MS: $C_{32}H_{39}N_5O_4$ -re számítva 557; talált 580 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =1,09 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,82 (dd, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 7,27 (m, 11H), 7,61 (d, 1H).

18. példa

N-[1-[[2'-[[[(2S)-Hidroxi-propil-amino)-karbonil]-amino]]1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet N-[1-[[[(2'-izocianáto)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból és (S)-(+)-1-amino-2-propanolból állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

FAB-MS: $C_{32}H_{39}N_5O_4$ -re számítva 557; talált 581 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =1,09 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,55 (dd, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 7,27 (m, 11H), 7,62 (d, 1H).

19. példa

N-[1-[[2'-[[[(1-Hidroxi-prop-2(R)-il]-amino)-karbonil]-amino]]1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet N-[1-[[[(2'-izocianá-

to)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból és (R)-2-amino-2-propanolból állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

5 FAB-MS: $C_{32}H_{39}N_5O_4$ -re számítva 557; talált 580 (M+Na).

10 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =1,07 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,51 (dd, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,25 (m, 11H), 7,64 (d, 1H).

20. példa

N-[1-[[2'-[[[(Hidrazino-karbonil)-amino]]1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet N-[1-[[[(2'-izocianáto)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból és vízmentes hidrazinból állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

FAB-MS: $C_{29}H_{35}N_6O_3$ -re számítva 514; talált 537 (M+Na).

25 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ =1,35 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,62 (m, 2H), 4,46 (dd, 1H), 5,30 (d, 1H), 7,29 (m, 10H), 7,73 (d, 1H).

30 21. példa

N-[1-[[2'-[[[(2,2-Dimetil-hidrazino-karbonil)-amino]-fenoxi]]1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

35 A cím szerinti vegyületet N-[1-[[[(2'-izocianáto)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból és 1,1-dimetil-hidrazinból állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

40 FAB-MS: $C_{31}H_{39}N_6O_3$ -ra számítva 542; talált 565 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =1,34 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,36 (m, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,64 (m, 2H), 4,28 (dd, 1H), 5,00 (dd, 1H), 5,30 (dd, 1H), 7,26 (m, 10H), 7,90 (d, 1H).

22. példa

N-[1-[[2'-[[[(Karboxi-metil-amino)-karbonil]-amino]-fenoxi]]1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

N-[1-[[2'-[[[(t-Butoxi-metil-amino)-karbonil]-amino]-fenoxi]]1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

A cím szerinti vegyületet N-[1-[[[(2'-amino)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamidból (2. példa B lépés) és glicin-terc-butil-

észter-hidrokloridból állítjuk elő a 16. példa A lépésében leírt módon.

B lépés

N-[1-[[2'-[(*Karboxi-metil-amino*)-karbonil]-amino]-fenoxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát és

N-[1-[[2'-[(*Metoxi-karbonil-metil-amino*)-karbonil]-amino]-fenoxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

Az A lépés szerinti nyers termék 4 ml metilén-kloridban felvett oldatához 2 ml trifluor-ecetsavat adunk. Egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot reverz fázisú, közepes nyomású folyadékkromatográfiásan C8 tölteten metanol/0,1% vizes trifluor-ecetsav 55:45 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó korai frakciókat egyesítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 60 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

FAB-MS: $C_{31}H_{35}N_5O_5$ -re számítva 557; talált 558 (M+M).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta=1,34$ (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 7,25 (m, 11H), 7,64 (d, 1H).

A későbbi frakciókat egyesítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 18 mg *N*-[1-[[2'-[(*metoxi-karbonil-metil-amino*)-karbonil-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetátot kapunk.

FAB-MS: $C_{32}H_{37}N_5O_5$ -re számítva 571; talált 594 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta=1,34$ (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 4,42 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 7,28 (m, 11H), 7,61 (d, 1H).

23. példa

N-[1-[[2'-[(*Metoxi-karbonil-metil-amino*)-karbonil]-amino]-[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet *N*-[1-[[2'-[(*terc-butoxi-karbonil-metil-amino*)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-*terc-butoxi-karbonil-amino*-3-metil-butánamidből állítjuk elő a 22. példa B lépésében leírt módon.

FAB-MS: $C_{32}H_{37}N_5O_5$ -re számítva 571; talált 594 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta=1,34$ (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 4,42 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 7,28 (m, 11H), 7,61 (d, 1H).

24. példa

N-[1-[[2'-[(*Benzil-amino-karbonil*)-amino]-fenoxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet *N*-[1-[[2'-izocianáto][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-*t-butoxi-karbonil-amino*-3-metil-butánamidből és benzilaminból állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta=1,34$ (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,45–2,70 (m, 4H), 4,28 (s, 2H), 4,42 (dd, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,1–7,4 (m, 16H), 7,62 (d, 1H).

15 FAB-MS: $C_{36}H_{39}N_5O_3$ -ra számítva 589; talált: 590 (M+H).

25. példa

N-[1-[[2'-[(*Fenil-amino-karbonil*)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet *N*-[1-[[2'-izocianáto][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-*t-butoxi-karbonil-amino*-3-metil-butánamidből és anilinból állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

FAB-MS: $C_{35}H_{37}N_5O_3$ -ra számítva 578; talált 598 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta=1,32$ (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,15–7,45 (m, 9H), 7,74 (d, 1H).

26. példa

N-[1-[[2'-[(*Hidroxil-amino-karbonil*)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet *N*-[1-[[2'-izocianáto][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-*t-butoxi-karbonil-amino*-3-metil-butánamidből és 0-(*trimetil-szilil*)-hidroxilaminból állítjuk elő a 6. példában leírt módon.

FAB-MS: $C_{29}H_{33}N_5O_4$ -re számítva 515; talált 518 (M+Na).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta=1,26$ (s, 1H), 1,28 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,52 (dd, 2H), 2,60 (m, 2H), 4,40 (dd, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 7,55 (m, 11H), 8,0 (d, 1H).

27. példa

N-[1-[[2'-[4-[(*Metil-amino-karbonil*)-amino]-fenoxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-3(*R*)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

4-*Metil*-2'-(4-nitrofenoxi)-1,1'-bifenil

184 mg (1,0 mmól) 4-metil-2'-hidroxil-1,1'-bifenil (12. példa C lépés) 3 ml dimetil-formamidban felvett oldatához 55 mg 60 tömeg%-os nátrium-hidridet (33

mg, 1,4 mmól NaH) adunk. A reakcióelegyet 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 169 mg (1,19 mmól) 1-fluor-4-nitro-benzolt adunk hozzá. Két órán keresztül 100 °C hőmérsékleten melegítjük, majd lehűtjük, 50 ml vízre öntjük, és a kapott elegyet etil-éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen hexán/etil-acetát 10:1 eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 271 mg (0,89 mmól, 88%) terméket kapunk. FAB-MS: C₁₉H₁₅NO₂-re számítva 305; talált 306 (M+M).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=2,28 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 7,19 (d, 3H), 7,2–7,5 (m, 5H), 8,05 (d, 2H).

B lépés

4-Bróm-metil-2'-(4-nitrofenoxi)-1,1'-bifenil

A cím szerinti vegyületet 4-metil-2'-(4-nitrofenoxi)-1,1'-bifenilből állítjuk elő az 1. példa K lépésében leírt módon.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=4,43 (s, 2H), 6,83 (d, 8 Hz, 2H), 7,09 (d, 8 Hz, 1H), 7,3–7,5 (m, 7H), 8,04 (d, 8 Hz, 2H).

C lépés

N-[1-[[2'-(4-Nitrofenoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-amino-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

A cím szerinti vegyületet 4-bróm-metil-2'-(4-nitrofenoxi)-1,1'-bifenilből és 3-terc-butoxi-karbonil-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butánamidból (1. példa I lépés) állítjuk elő az 1. példa Q lépésében leírt módon.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=1,32 (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,78 (m, 1H), 2,3–2,7 (m, 5H), 4,47 (m, 1H), 4,75 (d, 15 Hz, 1H), 5,13 (d, 15 Hz, 1H), 6,63 (d, 7 Hz, 1H), 6,75 (d, 8 Hz, 2H), 7,05–7,50 (m, 11H), 7,97 (s, 1H), 7,98 (d, 8 Hz, 2H).

D lépés

N-[1-[[2'-(4-Amino-fenoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-amino-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

282 mg (0,415 mmól) C lépés szerinti vegyület 30 ml metanolban felvett oldatát 276 kPa nyomáson 5 tömeg% palládium/szén jelenlétében hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel befejeződése után az elegyet celiten szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 264 mg terméket kapunk.

E lépés

N-[1-[[2'-(4-[(Metil-amino-karbonil)-amino]-fenoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-amino-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

264 mg (0,40 mmól) D lépés szerinti vegyület 5 ml metilén-kloridban felvett oldatához nitrogén atmoszférában 0,90 ml (15 mmól) metil-izocianátot adunk. A

reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen etil-acetát/hexán 3:1 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 287 mg (0,40 mmól, 100%) terméket kapunk.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=1,24 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,39 (s, 9H), 2,00 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,42 (m, 3H), 2,50 (dd, 1H), 2,73 (s, 3H), 4,32 (dd, 1H), 4,82 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,2 (m, 13H).

F lépés

N-[1-[[2'-(4-[(Metil-amino-karbonil)-amino]-fenoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-amino-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

287 mg (0,40 mmól) E lépés szerinti vegyület 3 ml metilén-kloridban felvett oldatához 1,5 ml trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot reverz fázisú, közepes nyomású folyadékkromatográfiásan C8 tölteten metanol/0,1% vizes trifluor-ecetsav 50:50 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 165 mg (0,23 mmól, 57%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

FAB-MS: C₃₆H₃₉N₅O₄-re számítva 605; talált 628 (M+Na).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=1,33 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,48 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 4,36 (dd, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,17 (d, 1H).

28. példa

N-[1-[[2'-(2-[(Metil-amino-karbonil)-amino]-fenoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

4-Metil-2'-(2-nitrofenoxi)-1,1'-bifenil

A cím szerinti vegyületet 4-metil-2'-hidroxi-1,1'-bifenilből (12. példa C lépés) és 1-fluor-2-nitrobenzolból állítjuk elő a 27. példa A lépésében leírt módon.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=2,30 (s, 3H), 6,74 (dd, 2,8 Hz, 1H), 6,9–7,5 (m, 10H), 7,84 (dd, 2,8 Hz, 1H).

B lépés

4-Bróm-metil-2'-(2-nitrofenoxi)-1,1'-bifenil

A cím szerinti vegyületet 4-metil-2'-(2-nitrofenoxi)-1,1'-bifenilből állítjuk elő az 1. példa K lépésében leírt módon.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=4,52 (s, 2H), 7,4 (m, 11H), 7,86 (d, 1H).

C lépés

N-[1-[[2'-(2-Nitrofenoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-amino-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

A cím szerinti vegyületet 4-bróm-metil-2'-(2-nitro-

fenoxi)-1,1'-bifenilből és 3-terc-butoxi-karbonil-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butánamidból (1. példa I lépés) állítjuk elő az 1. példa Q lépésében leírt módon.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=1,32 (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,78 (m, 1H), 2,3–2,7 (m, 5H), 4,47 (m, 1H), 4,75 (d, 15 Hz, 1H), 5,13 (d, 15 Hz, 1H), 6,63 (d, 7Hz, 1H), 6,75 (d, 8 Hz, 2H), 7,05–7,50 (m, 11H), 7,97 (s, 1H), 7,98 (d, 8 Hz, 2H).

D lépés

N-[1-[[2'-(2-Amino-fenoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

A cím szerinti vegyületet a C lépés szerinti vegyületből állítjuk elő a 27. példa D lépésében leírt módon.

E lépés

N-[1-[[2'-[2-[(Metil-amino-karbonil)-amino]-fenoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-t-butoxi-karbonil-amino-3-metil-butánamid

A cím szerinti vegyületet a D lépés szerinti vegyületből állítjuk elő a 27. példa E lépésében leírt módon.

F lépés

N-[1-[[2'-[2-[(Metil-amino-karbonil)-amino]-fenoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet az E lépés szerinti vegyületből állítjuk elő a 27. példa F lépésében leírt módon.

FAB-MS: C₃₆H₃₉N₅O₄-re számítva 605; talált 628 (M+Na).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=1,38 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,54 (dd, 2H), 2,8 (s, 3H), 4,39 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,8 (dt, 1H), 6,84 (dt, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,34 (m, 12H), 8,94 (dd, 1H).

29. példa

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A lépés

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-benzoi-oxi-propil]-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

250 mg (0,399 mmól) N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát (2. példa) 12 ml metanolban felvett oldatához 1,35 g porított 4A molekulárszűrőt, majd 713 mg (4,34 mmól) (R)-2-benzil-oxi-propanált (előállítható etil-D-laktátból Hanessian és Kloss: Tetrahedron Lett. 26, 1261–1264 (1985) szerint) adunk 2 ml száraz metanolban. A szuszpenziót jégcetben

pH = 5,5 értékre állítjuk, majd 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 2,5 ml 1,0 mól/l koncentrációjú, tetrahidrofuranban felvett nátrium-ciano-bórhidridet csepegtetünk hozzá, és 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután szűrjük, a szűrletet 2 ml trifluor-ecetsavval elegyítjük (vigyázat, hidrogén-cianid fejlődés), majd 10 percen keresztül kevertetjük, az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen metilén-klorid/metanol/koncentrált ammónium-hidroxid 90:5:1 eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 225 mg (0,339 mmól, 85%) terméket kapunk.

FAB-MS: C₄₀H₄₇N₅O₄-re számítva 661; talált: 668 (M+Li).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=1,19 (d, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,005 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,3 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,62 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 7,23 (m, 16H), 7,66 (d, 1H).

B lépés

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

225 mg (0,339 mmól) A lépés szerinti vegyület 5 ml metanolban felvett oldatához 0,2 ml trifluor-ecetsavat adunk, és szobahőmérsékleten 276 kPa nyomáson 24 órán keresztül 500 mg 30 tömeg% palládium/szén katalizátoron hidrogénezzük. A reakcióelegyet celiten szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékot reverz fázisú közepes nyomású folyadékkromatográfián C8 tölteten metanol/0,1% vizes trifluor-ecetsav 65:35 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 160 mg (0,23 mmól, 69%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

FAB-MS: C₃₃H₄₁N₅O₄-re számítva 571; talált: 572 (M+H).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=1,20 (d, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,62 (dd, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 7,22 (m, 11H), 7,62 (d, 1H).

30. példa

N-[1-[[2'-[(Morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetátból (6. példa) és (R)-2-benzil-oxi-propanálból állítjuk elő a 29. példában leírt módon.

FAB-MS: C₃₆H₄₅N₅O₅-re számítva 627; talált: 650 (M+Na).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=1,20 (d, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,62 (dd, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,7 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 7,29 (m, 12H).

31. példa

N-[1-[[2'-[(2-Hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetátból (8. példa) és (R)-2-benzil-oxi-propanálból állítjuk elő a 29. példában leírt módon.

FAB-MS: C₃₄H₄₃N₅O₅-re számítva 601; talált: 602 (M+M).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=1,20 (d, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,62 (dd, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,2 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 7,28 (m, 11H), 7,65 (d, 1H).

32. példa

N-[1-[[2'-[(Metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

368 mg (0,716 mmól) N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát (2. példa) 12 ml száraz metanolban felvett oldatához nitrogén atmoszférában és kevertetés közben 1,35 g porított 4A molekulászűrőt, majd 0,4 g D-glicerinaldehid-acetonid [L. W. Hertel, C. S. Grossman és J. S. Kroin: Synth. Comm. 21, 151-154 (1991) szerint előállított nyers termék] 1 ml száraz metanolban felvett oldatát adjuk. Az elegyet jégecettel és trietilaminnal óvatosan pH = 5,5 értékre állítjuk, majd 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, amelynek során 3,0 ml 1,0 mól/l koncentrációjú, tetrahidrofuranban felvett nátrium-ciano-bórhidrid oldatot csepegtetünk hozzá. Az elegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd szűrjük, és a szűrletet 9 ml trifluor-ecetsavval és 9 ml vízzel hígítjuk. Egy óra elteltével vákuumban bepároljuk, és a maradékot reverz fázisú, közepes nyomású

folyadékkromatográfiásan C8 tölteten metanol/0,1% vizes trifluor-ecetsav 60:40 eleggyel eluálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízből liofilizáljuk. Így 167 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

FAB-MS: C₃₃H₄₁N₅O₅-re számítva 587; talált: 589.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=1,37 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 7,1-7,4 (m, 11H), 7,61 (d, 1H).

33. példa

N-[1-[[2'-[(Amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet N-[1-[[2'-[(amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetátból (5. példa) és D-glicerinaldehid-acetonidból állítjuk elő a 32. példában leírt módon.

FAB-MS: C₃₂H₄₁N₅O₄-re számítva 559;

talált 561.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=1,36 (s, 1H), 1,38 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,62 (dd, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 7,25 (m, 11H), 7,60 (d, 1H).

34. példa

N-[1-[[2'-[(2-Hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetát

A cím szerinti vegyületet N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid-trifluor-acetátból (8. példa) és D-glicerinaldehid-acetonidból állítjuk elő a 32. példában leírt módon.

35. példa

Az 1-60. példában leírt módon és a szokásos szerves szintetikus módszerekkel a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületekből és reagensekből állíthatók elő a következő (Ib) általános képletű vegyületek:

R ¹	R ⁹	A	R ⁴	R ⁵
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \backslash \quad / \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{-CH}_2\text{-CH-CH-CH}_2\text{OH} \end{array}$	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \backslash \quad / \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H

R ¹	R ⁹	A	R ⁴	R ⁵
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-C-} \end{array}$	H	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-C-} \end{array}$	H	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-C-} \end{array}$	CH ₃	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	H	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	H	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-C-} \end{array}$	H	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-C-} \end{array}$	H	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_2\text{-C}_4\text{H}_3\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-C-} \end{array}$	-	-
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$		-	-
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$		-	-
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$		-	-

36. példa

Az 1–34. példában leírt módon a szokásos szerves szintetikus módszerekkel a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületekből és reagensekből állíthatók elő a következő (Ic) általános képletű vegyületek:

R ¹	R ⁹	A	R ⁴
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-C-} \end{array}$	H
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$

R ¹	R ⁹	A	R ⁴
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
7-F	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
7-CF ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
7-OCH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
7-SCH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
7-F	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-C-} \end{array}$	H
7-F	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	H
7-F	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	H
7-F	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	H
7-F	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
7-CF ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$
6-F	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$

37. példa

Az 1–34. példában leírt módon és a szokásos szerves szintetikus módszerekkel a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokból és reagensekből állíthatók elő a következő (Id) általános képletű vegyületek:

X	n	p	R ⁹	A	R ⁴
–	0	3	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	H
–	0	3	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$

[illegible]

X	n	p	R ⁹	A	R ⁴
S	1	2	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
S	1	2	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$
O	1	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	H
O	1	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-C-} \end{array}$	H
O	1	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
O	1	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-C-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$

38. példa

Az 1–34. példában leírt módon és a szokásos szerves szintetikus módszerekkel a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokból és reagensekből állíthatók elő a következő (Ie) általános képletű vegyületek:

R ¹	X	m	R ⁹	R ⁴
H	1	0	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
H	1	0	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
H	1	0	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$
H	0	0	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	H
H	0	0	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
H	1	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
H	1	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$
H	1	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
H	1	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
H	1	0	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
8-F	1	0	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-NHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$

[illegible]

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű farmakológiailag alkalmazható sói, a képletben

L jelentése (a) általános képletű csoport,

n értéke 0 vagy 1,

p értéke 0–3,

q értéke 0–4,

w értéke 0 vagy 1,

X jelentése $-\text{CO}-$ vagy $-\text{CH}(\text{OH})-$ képletű csoport,

m értéke 0–2,

R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} , és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos perfluor-alkilcsoport, 1–3 szénatomos perfluor-alkoxi-csoport, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{7a}$ általános képletű csoport, cianocsoport, nitrocsoport, $\text{R}^{7b}\text{O}(\text{CH}_2)_v-$, $\text{R}^{7b}\text{COO}(\text{CH}_2)_v-$, $\text{R}^{7b}\text{OCO}(\text{CH}_2)_v-$, $\text{R}^4\text{R}^5\text{N}(\text{CH}_2)_v-$, $\text{R}^{7b}\text{CON}(\text{R}^4)(\text{CH}_2)_v-$ vagy $\text{R}^4\text{R}^5\text{NCO}(\text{CH}_2)_v-$ általános képletű csoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,

R^{7a} és R^{7b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, valamint fenilcsoport, vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoportok szubsztituense lehet 1–3 halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,

v értéke 0–3,

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, R^9 csoport R^9 csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, R^9 csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy R^9 csoporttal szubsztituált fenoxics csoport, azzal a megszorítással, hogy R^{3a} és R^{3b} közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R^9 jelentése $\text{R}^{4b}\text{R}^{12a}\text{NCON}(\text{R}^{12b})(\text{CH}_2)_v-$, $\text{R}^{4b}\text{R}^{12a}\text{NCSN}(\text{R}^{12b})(\text{CH}_2)_v-$, $\text{R}^{4b}\text{R}^{12a}\text{NN}(\text{R}^{12b})\text{CSN}(\text{R}^{12c})(\text{CH}_2)_v-$, $\text{R}^{4b}\text{R}^{12a}\text{NN}(\text{R}^{12b})\text{CON}(\text{R}^{12c})(\text{CH}_2)_v-$, $\text{R}^{4b}\text{R}^{12a}\text{NN}(\text{R}^{12b})\text{COO}(\text{CH}_2)_v-$, $\text{R}^{4b}\text{R}^{12a}\text{NCOO}(\text{CH}_2)_v-$ vagy $\text{R}^{13}\text{OCON}(\text{R}^{12b})(\text{CH}_2)_v-$ általános képletű csoport, ahol

v értéke 0–3,

R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} jelentése egymástól függetlenül R^5 csoport, $-\text{OR}^{5a}$ vagy $-\text{COR}^{5a}$ általános képletű csoport, vagy

R^{12a} és R^{12b} , R^{12b} és R^{12c} , R^{13a} és R^{12b} , R^{12a} és R^{4b} együtt $-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-(\text{CH}_2)_s-$ általános képletű csoportot képeznek, ahol

B jelentése $-\text{CHR}^1-$ általános képletű csoport, oxigénatom, $-\text{S}(\text{O})_m-$ vagy $-\text{NR}^{10}-$ általános képletű csoport, ahol

m értéke 0, 1 vagy 2,

r és s értéke egymástól függetlenül 0–3,

R^1 és R^{10} jelentése a definíció szerint,

R^{13} jelentése 1–3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet hidroxilcsoport, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ általános képletű csoport, karboxilcsoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, valamint fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoportok szubsztituense lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,

R^4 , R^{4b} , R^5 és R^{5a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, 3–10 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált 3–10 szénatomos alkenilcsoport, 3–10 szénatomos alkinilcsoport vagy szubsztituált 3–10 szénatomos alkinilcsoport, ahol a fenilcsoport, alkilcsoport, alkenilcsoport vagy alkinilcsoport szubsztituense lehet egy-öt hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, fluoratom, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált és alkoxirésében 1–3 szénatomos fenil-alkoxi-csoport, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–20 szénatomos alkanol-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, karboxilcsoport, formilcsoport vagy $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ általános képletű csoport, ahol

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, alkilrészben 1–6 szénatomos fenil-alkil-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy alkanolrészében 1–5 szénatomos és alkilrészében 1–6 szénatomos alkanol-alkil-csoport,

vagy

R^4 és R^5 együtt $-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-(\text{CH}_2)_s-$ általános képletű csoportot képez, ahol

B jelentése $-\text{CHR}^1-$ általános képletű csoport, oxigénatom, $-\text{S}(\text{O})_m-$ vagy $-\text{NR}^{10}-$ általános képletű csoport,

r és s értéke egymástól függetlenül 1–3,

R^1 és R^{10} jelentése a fenti,

R^6 jelentése hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy alkilrészében 1–10 szénatomos fenil-alkil-csoport,

A jelentése (b) általános képletű csoport, ahol

x és y értéke egymástól függetlenül 0–3,

R^8 és R^{8a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, fenilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három imidazolilcsoport, indolilcsoport, hidroxilcsoport, fluoratom, $-\text{S}(\text{O})_m-\text{R}^{7a}$ általános képletű csoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, 3–7 szénatomos cikloalkoxics csoport, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált és alkoxirésében 1–3 szénatomos fenil-alkoxi-csoport, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egy-

- mástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, karboxilcsoport, formilcsoport vagy $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{11} jelentése a fenti, 5
- vagy
 R^8 és R^{8a} együtt $-(CH_2)_t-$ képletű csoportot képez, ahol t értéke 2–6, 10
- vagy
 R^8 és R^{8a} egymástól függetlenül R^4 és/vagy R^5 -höz kapcsolódva alkilénhidat képez a terminális nitrogénatom és A alkilrésze között, amely alkilénhíd 1–5 szénatomot tartalmaz. 15
2. Az 1. igénypont szerinti vegyület és farmakológiai alkalmazható sói, a képletben
- n értéke 0,
 p értéke 0–3,
 q értéke 0–2, 20
 w értéke 0 vagy 1,
 m értéke 0–2,
- R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} , és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, $-S(O)_mR^{7a}$, $R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$ vagy $R^{7b}OCO(CH_2)_v-$ általános képletű csoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport, 30
- R^{7a} és R^{7b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport valamint fenilcsoport, 35
- v értéke 0–2,
- R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, R^9 csoport R^9 csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, R^9 csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy R^9 csoporttal szubsztituált fenoxics csoport, azzal a megszorítással, hogy R^{3a} és R^{3b} 40
- közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő, 45
- R^9 jelentése $R^{4b}R^{12a}NCON(R^{12b})(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NCSN(R^{12b})(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})CON(R^{12c})(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})COO(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NCOO(CH_2)_v-$ vagy $R^{13}OCON(R^{12b})(CH_2)_v-$ általános képletű csoport, ahol v értéke 0–3, 50
- R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} jelentése egymástól függetlenül R^{5a} csoport, $-OR^{5a}$ vagy $-COR^{5a}$ általános képletű csoport, vagy 55
- R^{12a} és R^{12b} , R^{12b} és R^{12c} , R^{13a} és R^{12b} , R^{12a} és R^{4b} együtt $-(CH_2)_r-B-(CH_2)_s-$ általános képletű csoportot képeznek, ahol 60
- B jelentése $-CHR^1-$ általános képletű csoport, oxigénatom, $-S(O)_m-$ vagy $-NR^{10}-$ általános képletű csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2, r és s értéke egymástól függetlenül 0–3, R^1 jelentése a fenti, R^{10} jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, alkilrészben 1–6 szénatomos fenil-alkil-csoport vagy alkanoilrészében 1–5 szénatomos és alkilrészében 1–6 szénatomos alkanoil-alkil-csoport,
- R^{13} jelentése 1–3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet hidroxilcsoport, $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, karboxilcsoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, valamint fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoportok szubsztituense lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport, ahol v jelentése a fenti,
- R^4 , R^{4b} , R^5 és R^{5a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, ahol az alkilcsoport és fenilcsoport szubsztituense lehet egy-öt hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, fluoratom, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált és alkoxirészében 1–3 szénatomos fenil-alkoxi-csoport, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–20 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, karboxilcsoport, vagy
- R^4 és R^5 együtt $-(CH_2)_r-B-(CH_2)_s-$ általános képletű csoportot képez, ahol
- B jelentése $-CHR^1-$ általános képletű csoport, oxigénatom, $-S(O)_m-$ vagy $-NR^{10}-$ általános képletű csoport, r és s értéke egymástól függetlenül 1–3, R^1 és R^{10} jelentése a fenti,
- R^6 jelentése hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, vagy alkilrészében 1–10 szénatomos fenil-alkil-csoport,
- A jelentése (b) általános képletű csoport, ahol x és y értéke egymástól függetlenül 0–2, R^8 és R^{8a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három imidazolilcsoport, indolilcsoport, hidroxilcsoport, fluoratom, $-S(O)_m-R^{7a}$ általános képletű csoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, karboxilcsoport,

- formilcsoport vagy $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, ahol
 R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy alkanoilrészében 1–5 szénatomos és alkilrészében 1–6 szénatomos alkanoil-alkil-csoport,
- vagy
 R^8 és R^{8a} együtt $-(CH_2)_t-$ képletű csoportot képez, ahol
 t értéke 2–4,
- vagy
 R^8 és R^{8a} egymástól függetlenül R^4 és/vagy R^5 csoportokhoz kapcsolódva alkilénhidat képez a terminális nitrogénatom és A alkilrésze között, ahol az alkilén-híd 1–5 szénatomot tartalmaz.
3. A 2. igénypont szerinti vegyület és farmakológia-
 ilag alkalmazható sói, a képletben
- n értéke 0,
 p értéke 0–2,
 q értéke 0–2,
 w értéke 0 vagy 1,
 m értéke 0 vagy 1,
- $R^1, R^2, R^{1a}, R^{2a}, R^{1b}$, és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, $-S(O)_mR^{7a}$, $R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$, $R^{7b}OCO(CH_2)_v-$, általános képletű csoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,
- R^{7a} és R^{7b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport,
- v értéke 0–2,
- R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, R^9 csoport R^9 csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, R^9 csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy R^9 csoporttal szubsztituált fenoxics csoport, azzal a megszorítással, hogy R^{3a} és R^{3b} közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő,
- R^9 jelentése $R^{4b}R^{12a}NCON(R^{12b})(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NCSN(R^{12b})(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})CON(R^{12c})(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})COO(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NCOO(CH_2)_v-$ vagy $R^{13}OCON(R^{12b})(CH_2)_v-$ általános képletű csoport, ahol
 v értéke 0–2,
- R^{12a}, R^{12b} és R^{12c} jelentése egymástól függetlenül R^{5a} csoport vagy $-OR^{5a}$ általános képletű csoport,
- vagy
 R^{12a} és R^{12b} , R^{12b} és R^{12c} , R^{13a} és R^{12b} , R^{12a} és R^{4b} együtt $-(CH_2)_t-B-(CH_2)_s-$ általános képletű csoportot képeznek, ahol
 B jelentése $-CHR^1-$ általános képletű csoport,
- oxigénatom, $-S(O)_m-$ vagy $-NR^{10}-$ általános képletű csoport, ahol
 m értéke 0, 1 vagy 2,
 r és s értéke egymástól függetlenül 0–2,
 R^1 jelentése a fenti,
 R^{10} jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy alkanoilrészében 1–5 szénatomos és alkilrészében 1–6 szénatomos alkanoil-alkil-csoport,
- R^{13} jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, valamint fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoportok szubsztituense lehet egy-három halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,
- R^4, R^{4b}, R^5 és R^{5a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituense lehet egy-öt hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, fluoratom, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–20 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport,
- R^6 jelentése hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport,
- A jelentése (b) általános képletű csoport, ahol
 x és y értéke egymástól függetlenül 0–2,
 R^8 és R^{8a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három imidazolidcsoport, indolilcsoport, hidroxilcsoport, fluoratom, $-S(O)_m-R^{7a}$ általános képletű csoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport, vagy
 R^8 és R^{8a} együtt $-(CH_2)_t-$ képletű csoportot képez, ahol
 t értéke 2,
- vagy
 R^8 és R^{8a} egymástól függetlenül R^4 és/vagy R^5 csoportokhoz kapcsolódva alkilénhidat képez a terminális nitrogénatom és A alkilrésze között, ahol alkilénhíd 1–5 szénatomot tartalmaz.
4. A 3. igénypont szerinti vegyület és farmakológia-
 ilag alkalmazható sói, a képletben
- n értéke 0,
 p értéke 0–2,
 q értéke 1,
 w értéke 1,
 m értéke 0 vagy 1,
- $R^1, R^2, R^{1a}, R^{2a}, R^{1b}$, és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos perfluor-alkil-

- csoport, $-S(O)_mR^{7a}$, $R^{7b}O(CH_2)_v-$ vagy $R^{7b}COO(CH_2)_v-$ általános képletű csoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxi-
5 csoport vagy hidroxilcsoport,
- R^{7a} és R^{7b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport,
10
- v értéke 0 vagy 1,
- R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, R^9 csoport R^9 csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, azzal a megszorítással, hogy R^{3a} és R^{3b} közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő,
15
- R^9 jelentése $R^{4b}R^{12a}NCON(R^{12b})(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})CON(R^{12c})(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NN(R^{12b})COO(CH_2)_v-$, $R^{4b}R^{12a}NCOO(CH_2)_v-$ vagy $R^{13}OCON(R^{12b})(CH_2)_v-$ általános képletű csoport, ahol
20
- v értéke 0-2,
- R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} jelentése egymástól függetlenül R^{5a} csoport, vagy
25
- R^{12a} és R^{12b} , R^{12b} és R^{12c} , R^{13a} és R^{12b} , R^{12a} és R^{4b} együtt $-(CH_2)_t-B-(CH_2)_s-$ általános képletű csoportot képez, ahol
- B jelentése $-CHR^1-$ általános képletű csoport, oxigénatom, $-S(O)_m-$ vagy $-NR^{10}-$ általános képletű csoport, ahol
30
- m értéke 0, 1 vagy 2,
- r és s értéke egymástól függetlenül 0-2,
- R^1 jelentése a fenti,
- R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy alkanoilrészében 1-5 szénatomos és alkilrészében 1-6 szénatomos alkanoil-alkil-csoport,
35
- R^{13} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, valamint fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoportok szubsztituense lehet egy-három halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy hidroxilcsoport,
40
- R^4 , R^{4b} , R^5 és R^{5a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három hidroxilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxics csoport, fluoratom, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1-20 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport,
45
- R^6 jelentése hidrogénatom,
- A jelentése (b) általános képletű csoport, ahol x és y értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1,
- R^8 és R^{8a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport,
50
- szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három imidazolilcsoport, indolilcsoport, hidroxilcsoport, fluoratom, $-S(O)_m-R^{7a}$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, R^1 csoporttal szubsztituált vagy egymástól független R^1 és R^2 csoportokkal diszubsztituált fenilcsoport, 1-5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport, vagy
55
- R^8 és R^{8a} együtt $-(CH_2)_t-$ képletű csoportot képez, ahol
- t értéke 2,
vagy
- R^8 és R^{8a} egymástól függetlenül R^4 és/vagy R^5 csoportokhoz kapcsolódva alkilénhidat képez a terminális nitrogénatom és A alkilrésze között, ahol az alkilénhid 1-5 szénatomot tartalmaz.
5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező (Ia) általános képletű sztereospecifikus vegyületek, a képletben
60
- R^1 , R^2 , X, n, p, q, L, w, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 és A jelentése az 1. igénypontban megadott.
6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező következő vegyületek:
- N-[1-[[2'-[(metoxi-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
- N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
- N-[1-[[2'-[(etil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
- N-[1-[[2'-[(2-propil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
- N-[1-[[2'-[(amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
- N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
- N-[1-[[2'-[(piperazino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
- N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
- N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-propil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
- N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-oxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,
- N-[1-[[2'-[(2(R)-hidroxi-propil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-

metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,

N-[1-[[2'-(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-

5 3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,

N-[1-[[2'-[(piperazino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,

10 N-[1-[[2'-[[[1-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propán-amid.

N-[1-[[2'-((metil-amino-karbonil)-oksi)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oks-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid

N-[1-[[2'-[[[(metoksi-karbonil-metil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid.

20 N-[1-[[2'-(hidroxi-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oks-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid.

25 N-[1-[[2'-[(metoxi-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid

N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7 fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid

30 N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bife-
nil]-4-il]-metil]-7 trifluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-
1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butanamid

N-[1-[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7 trifluor-metil-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid

35 N-[1-[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7 trifluor-metil-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3

metil-butánamid,

N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-oxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-amino-3-metil-butánamid,

45 N-[1-[[2'-[2-[(metil-amino-karbonil)-amino]-feno-
xil(1,1'-bifenil-4-il)-metil-2,3,4,5-tetrahid

N-[1-[5-[2-[(metil-amino-karbonil)-amino]-5,1,1'-bif-

N-[1-[[2-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-

N-[1-[[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzimidazol-6-il]-2-metil-piperidin-4-il]-2-metil-piperidin-4-il]-2-metil-piperidin-4-il]

benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,
N-[1-[[2'-(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-

4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,

N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(S),3-dihidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,

N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-[2(R)-hidroxi-propil]-amino-3-metil-butánamid,

N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,

N-[1-[[2'-[(morfolino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,

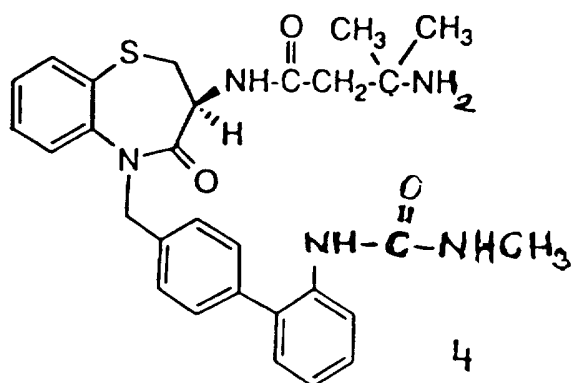
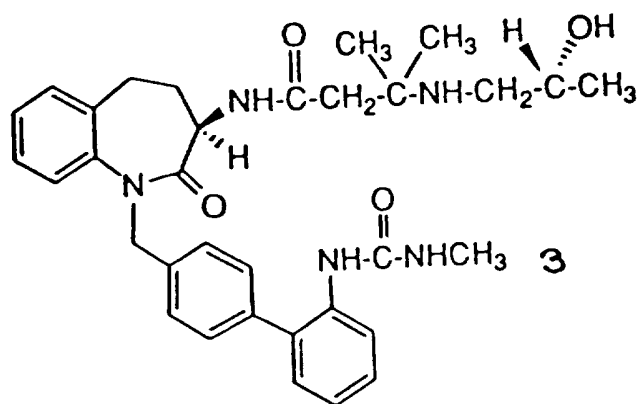
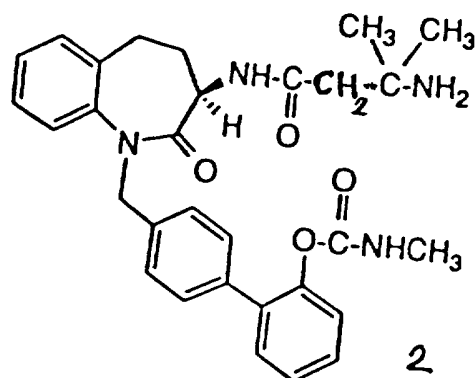
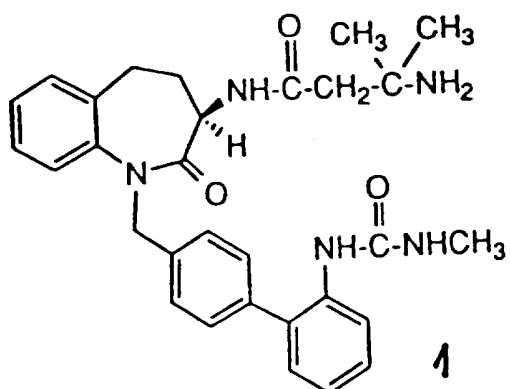
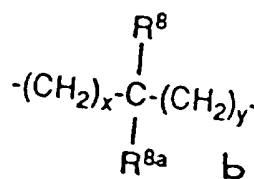
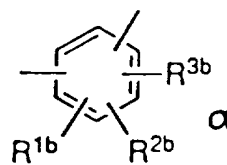
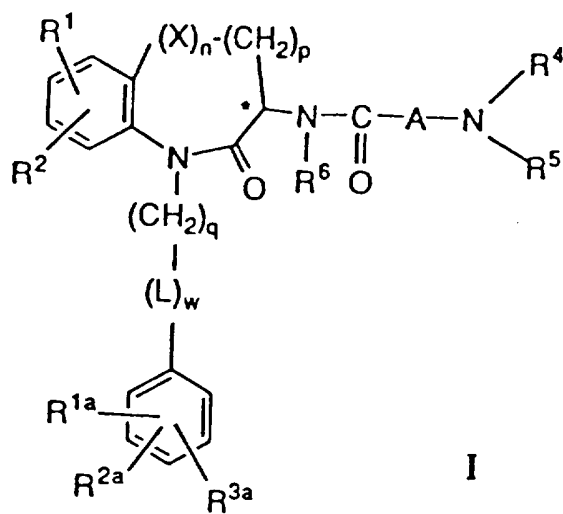
N-[1-[[2'-[(piperazino-karbonil)-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,

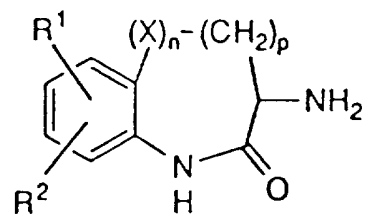
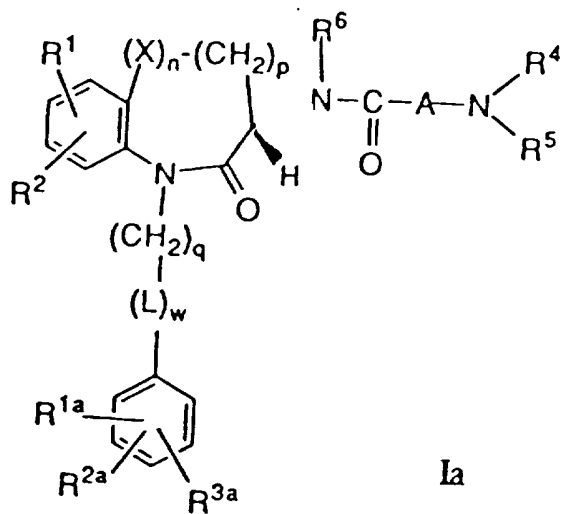
N-[1-[[2'-[(2-hidroxi-etil-amino)-karbonil]-amino][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,

5 N-[1-[[2'-[(metil-amino-karbonil)-oxi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-2-amino-2-metil-propánamid,

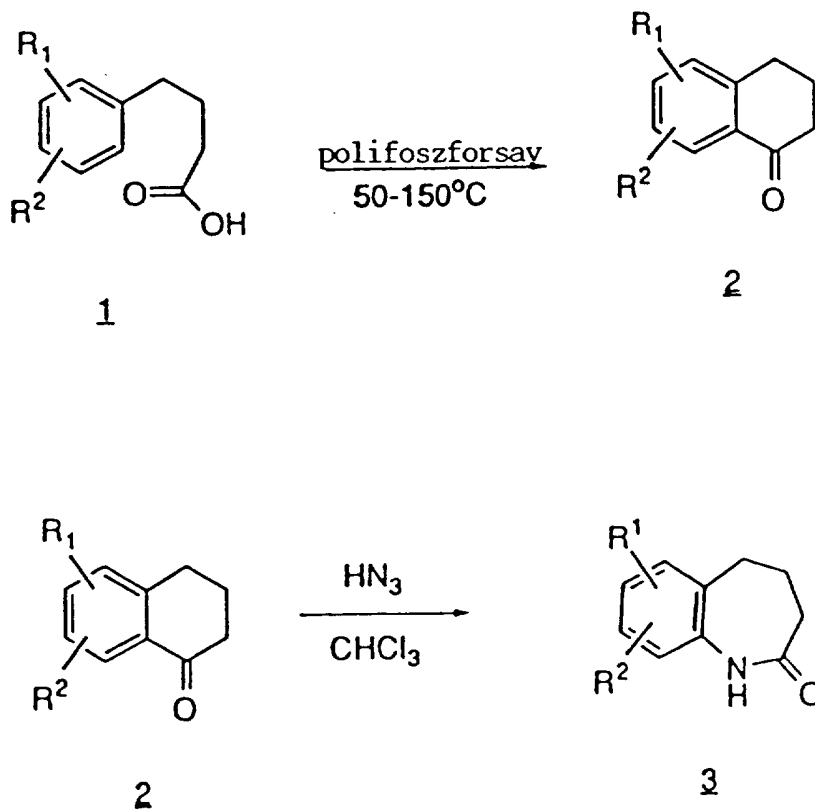
7. Eljárás az endogén növekedési hormon szintjének növelésére embernél vagy állatnál, *azzal jellemezve*, hogy az embernek vagy állatnak hatékony mennyiségben 1. igénypont szerinti vegyületet adagolunk.

10 8. Készítmény a növekedési hormon endogén termelésének vagy felszabadulásának növelésére embernél vagy állatnál, *azzal jellemezve*, hogy hatékony mennyiségben 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz inert hordozóanyagok mellett.

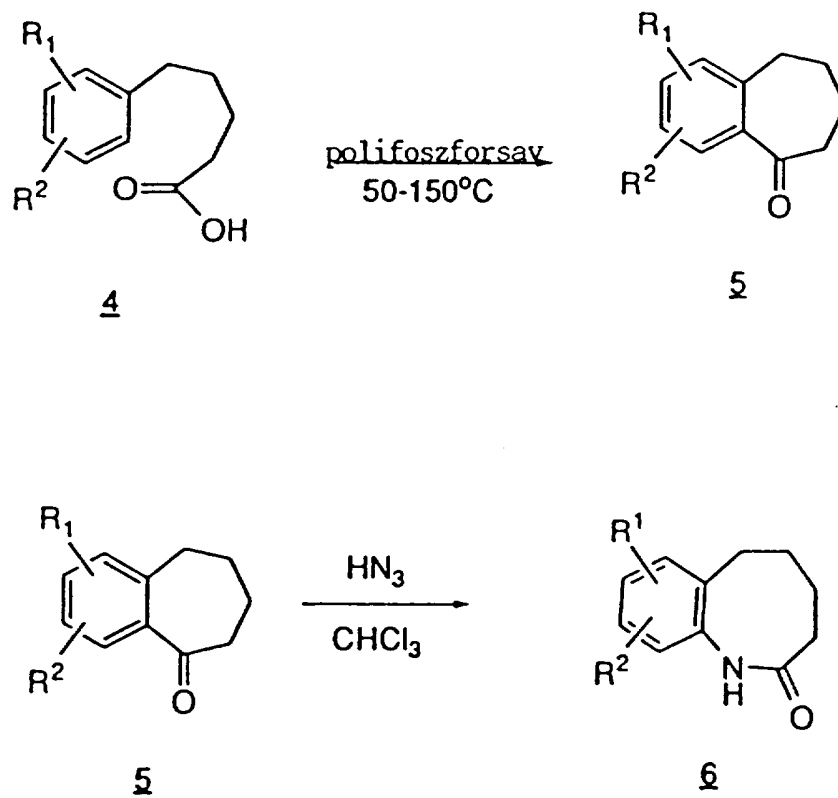




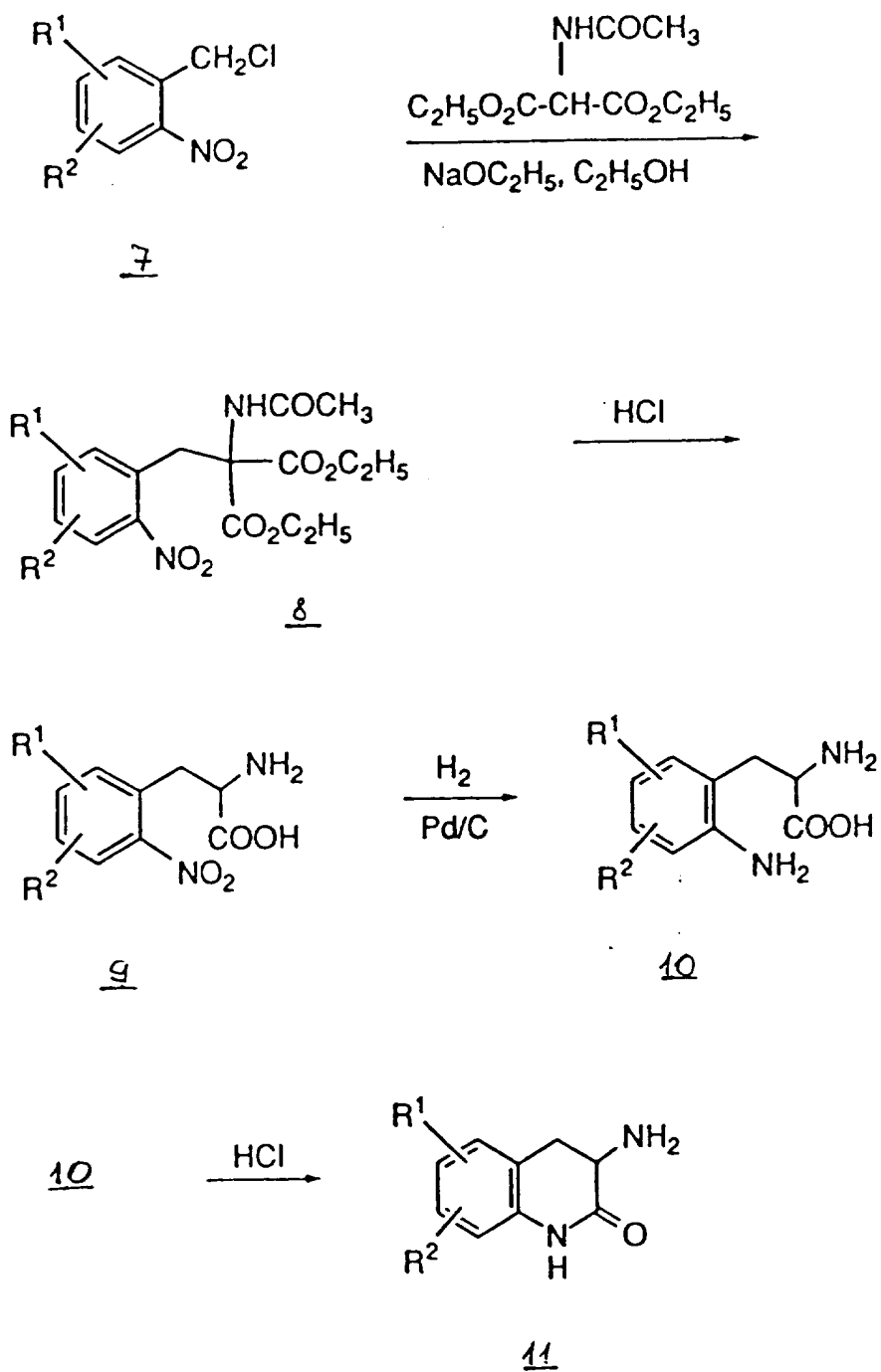
1. reakcióvázlat



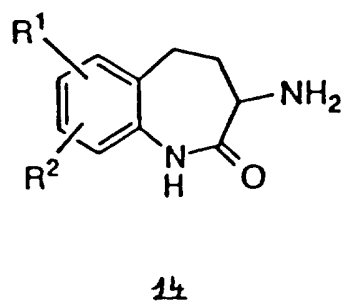
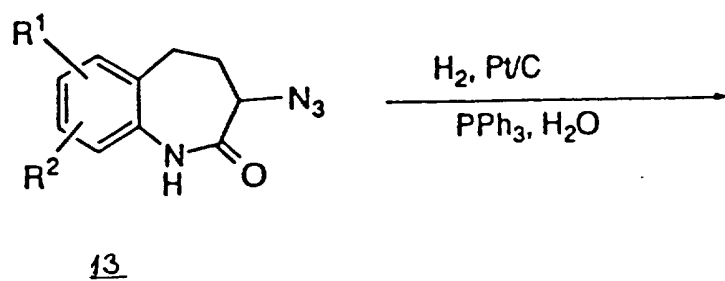
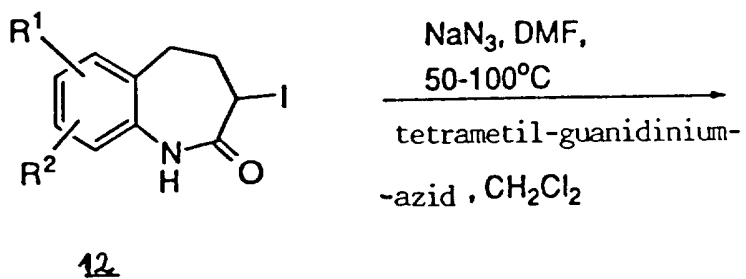
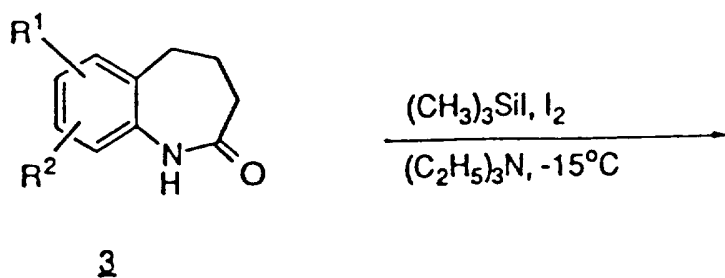
2. reakcióvázlat



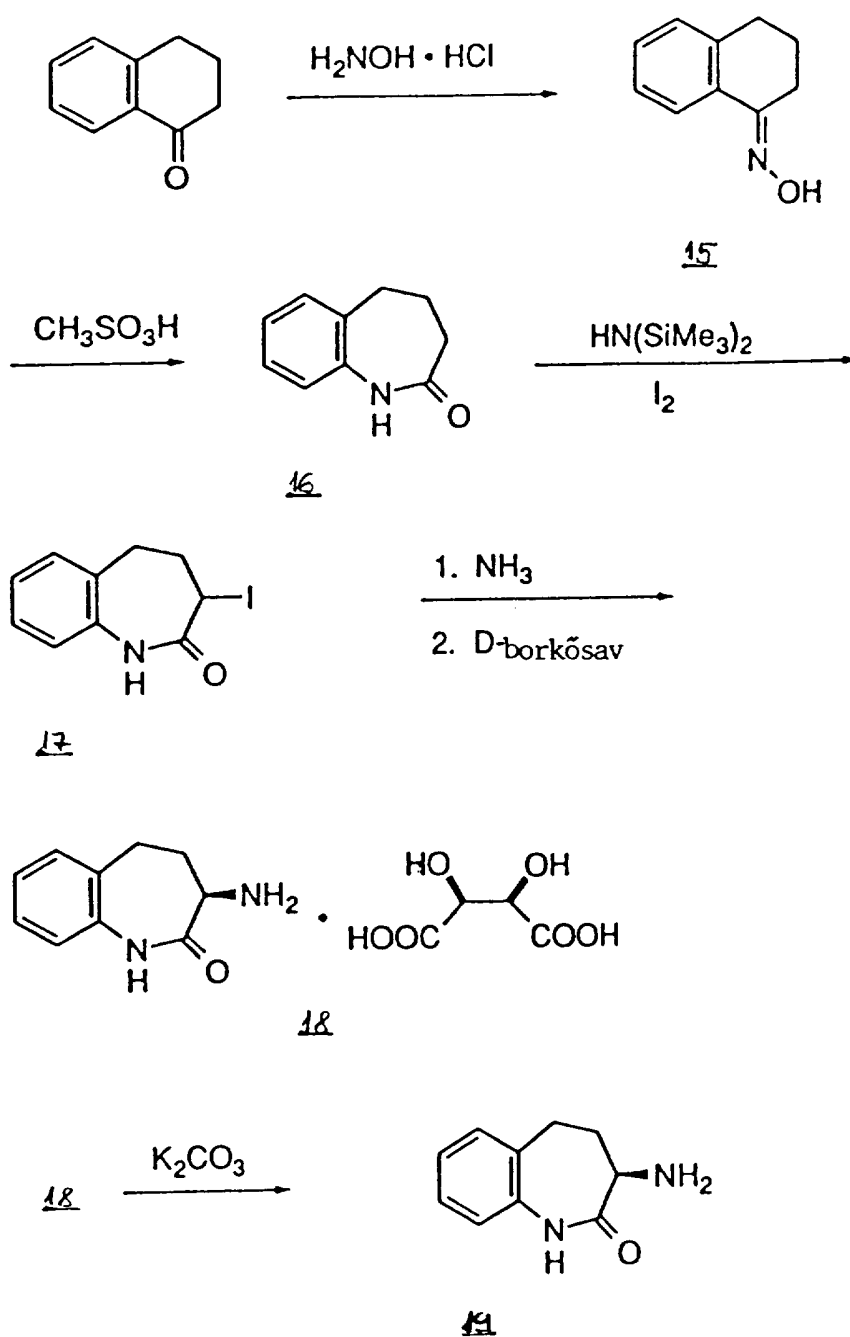
3. reakcióvázlat



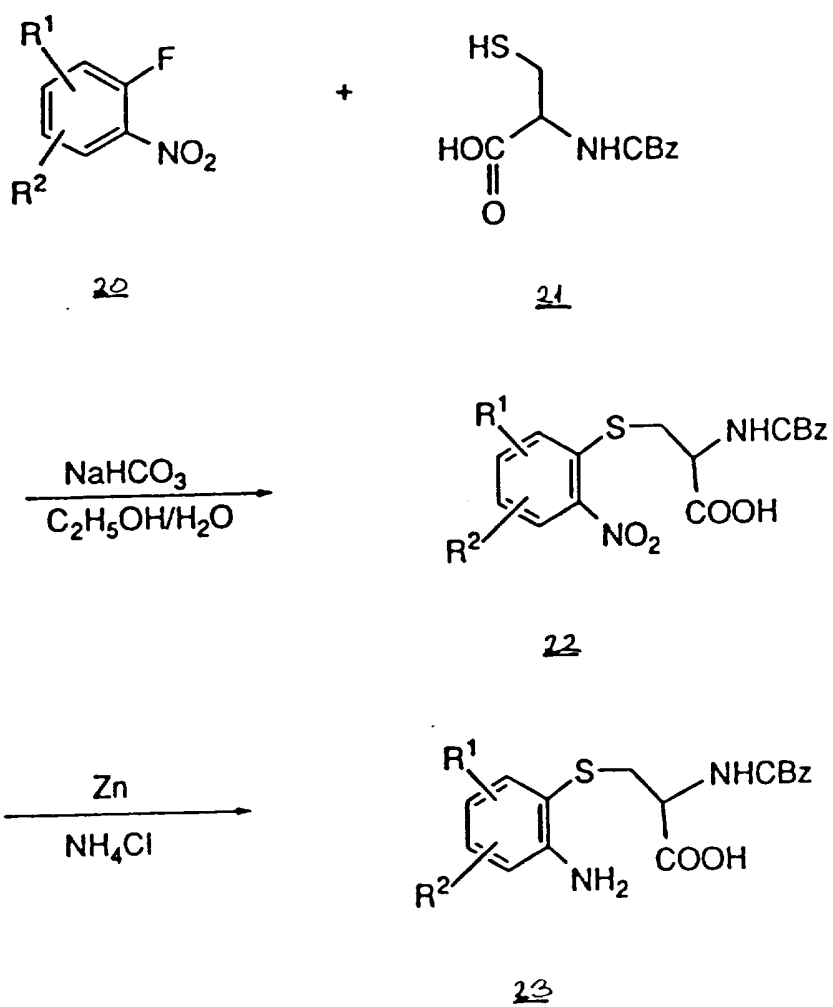
4. reakcióvázlat



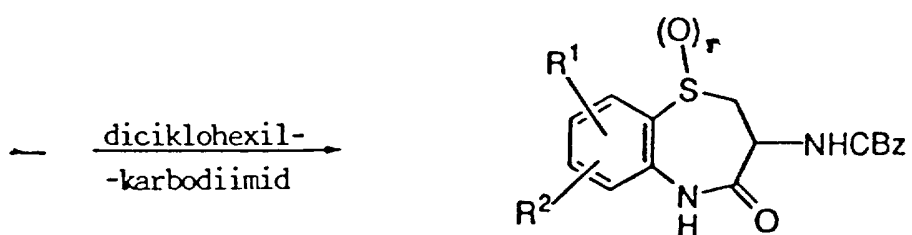
5. reakcióvázlat



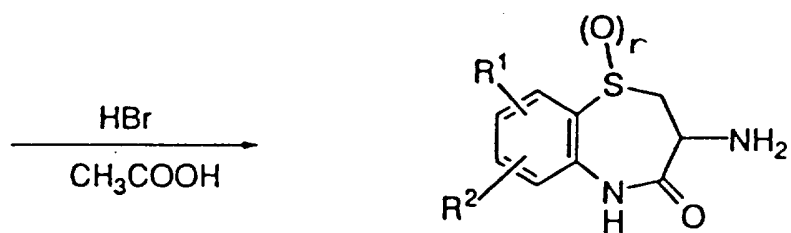
6. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat folytatása

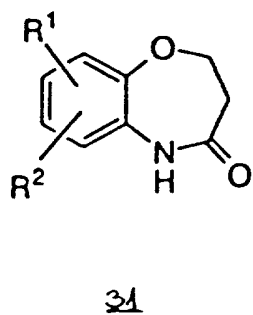
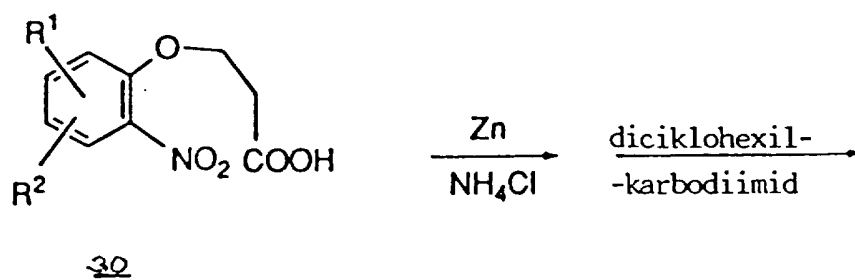


24 $r=0$, 25 $r=1$, 26 $r=2$

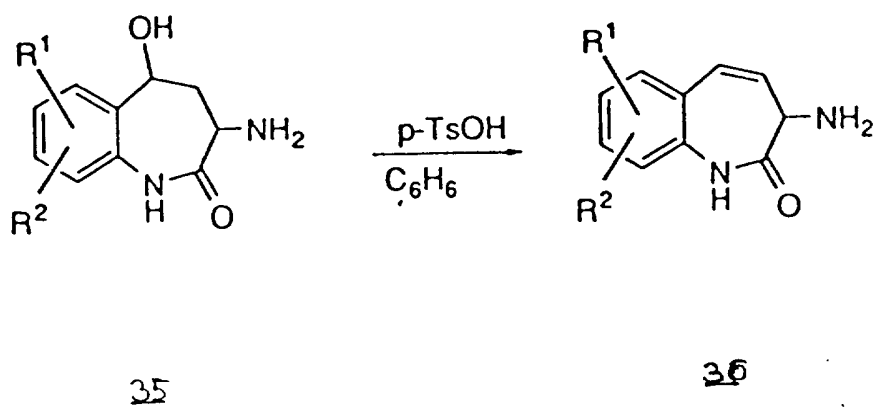
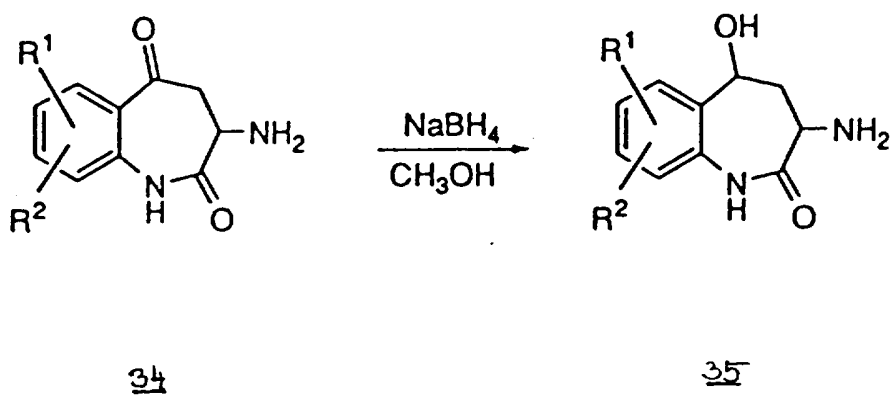
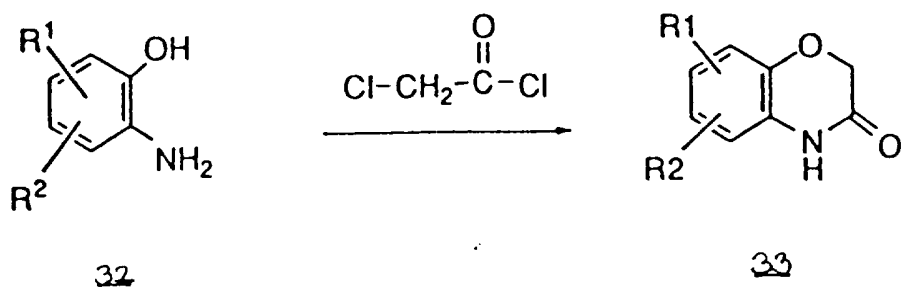


27 $r=0$, 28 $r=1$, 29 $r=2$

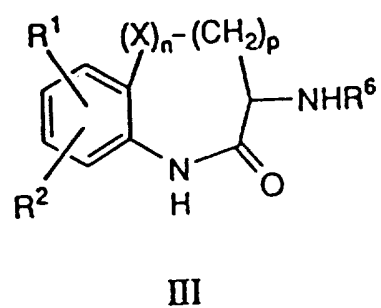
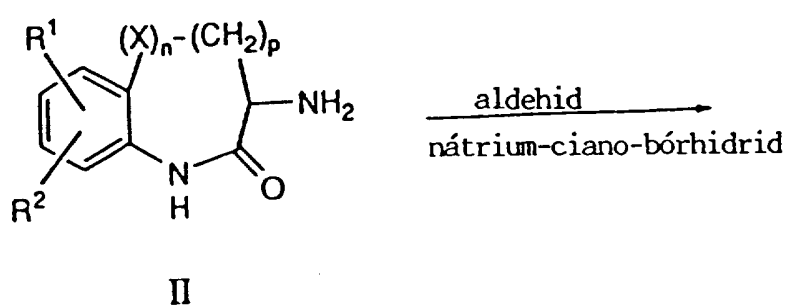
7. reakcióvázlat



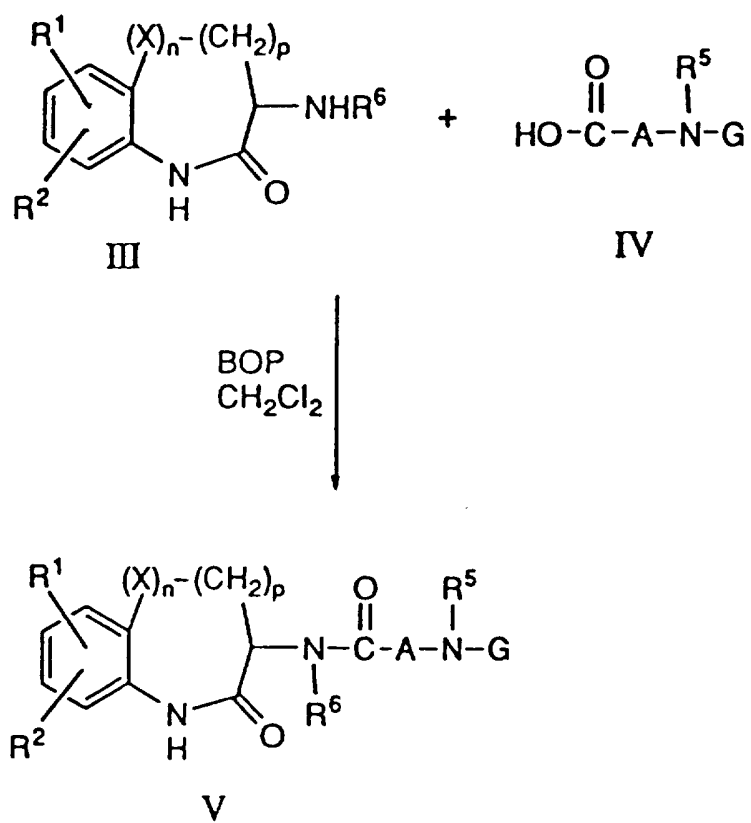
8. reakcióvázlat



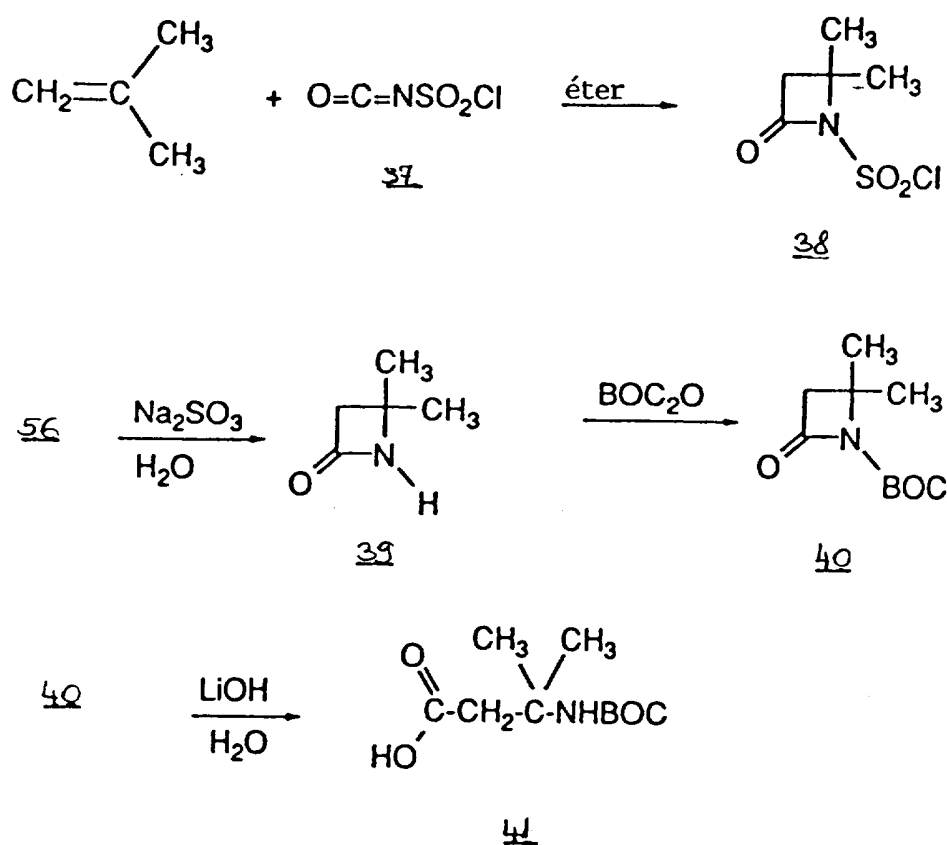
9. reakcióvázlat



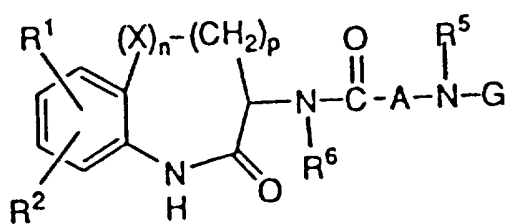
10. reakcióvázlat



11. reakcióvázlat

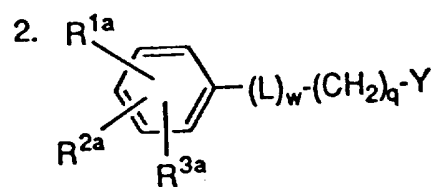


12. reakcióvázlat

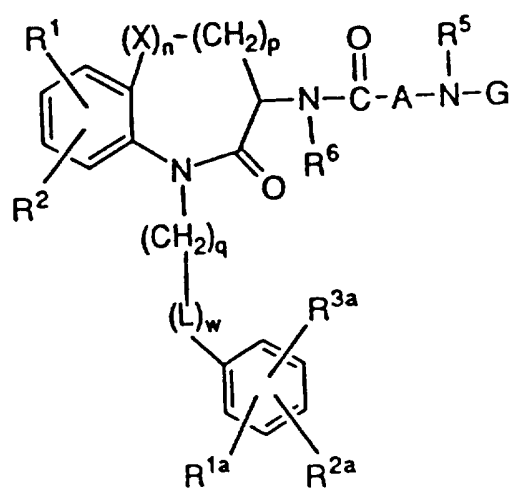


V

1. NaH/DMF

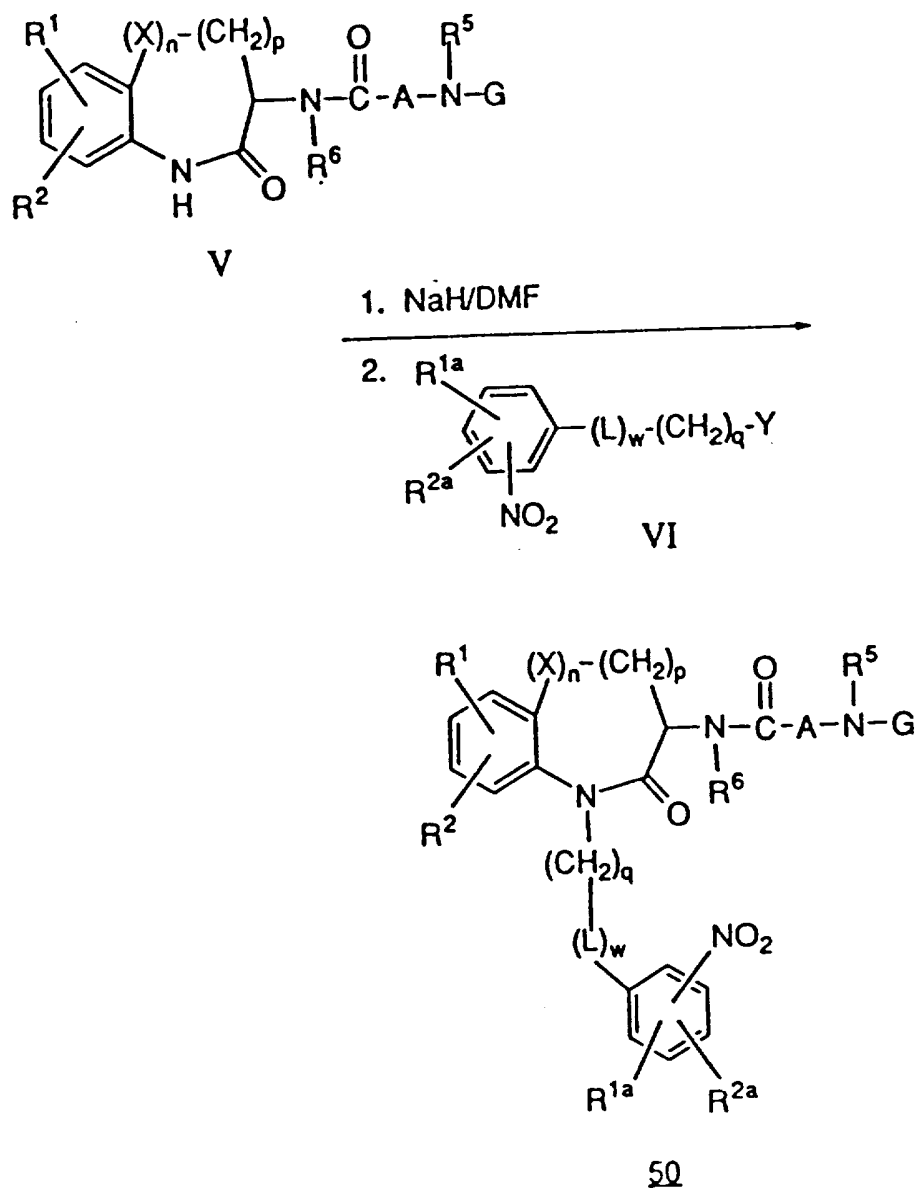


VI

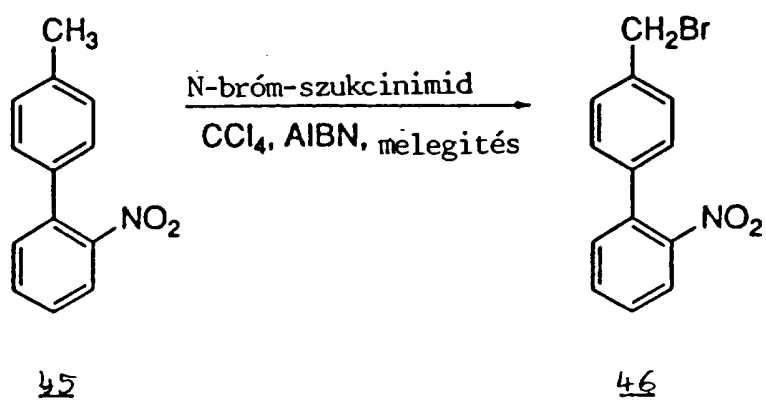
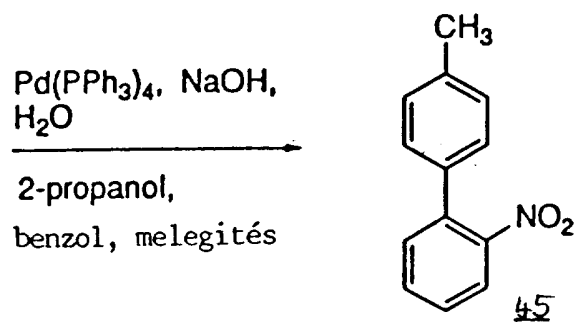
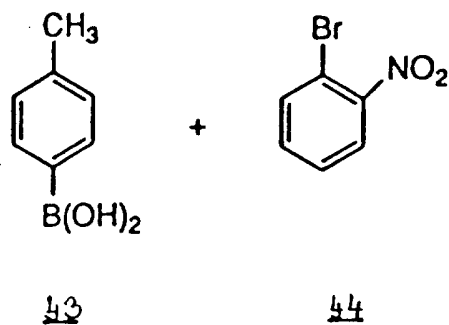


VII

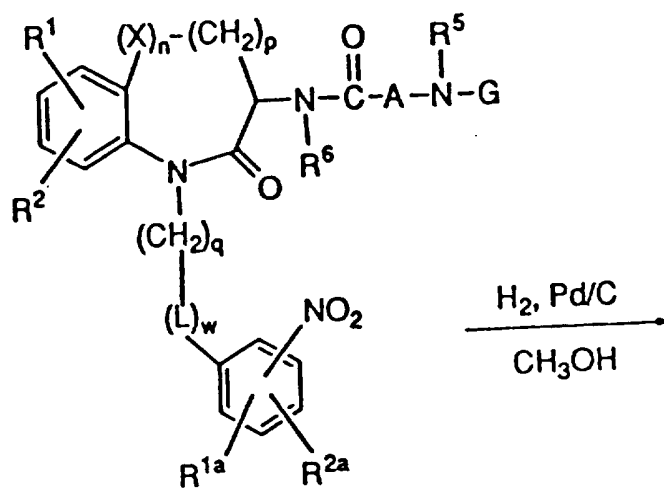
13. reakcióvázlat



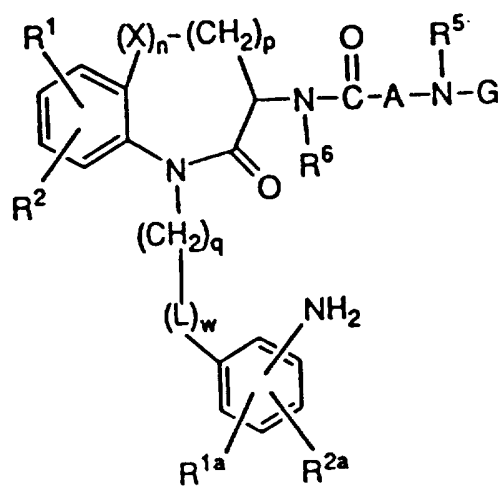
14. reakcióvázlat



15. reakcióvázlat

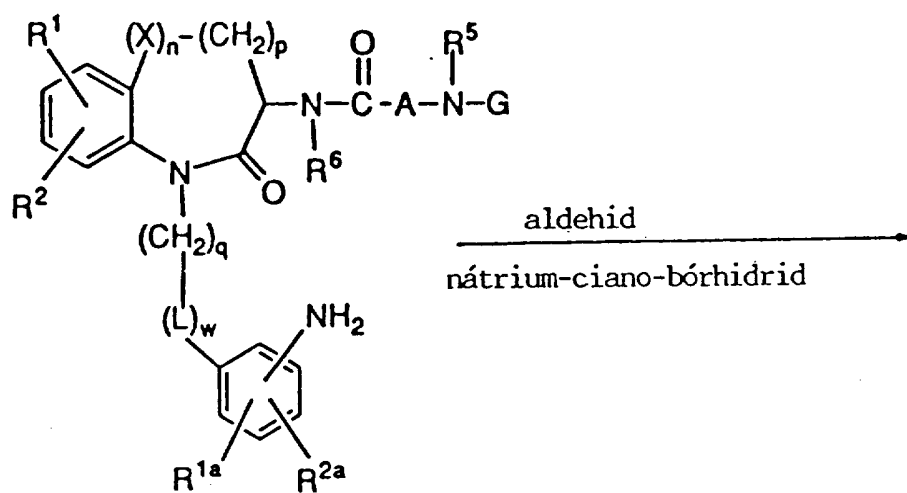


42

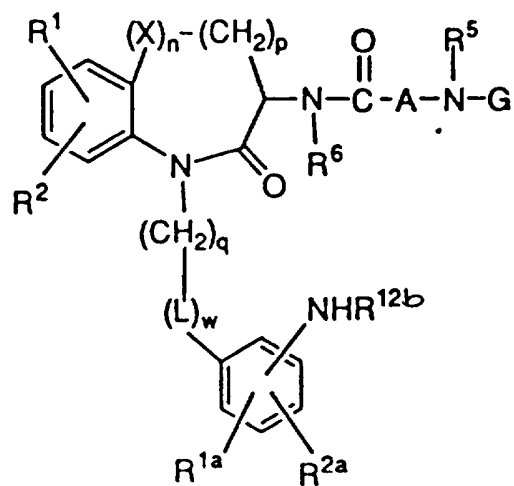


47

15. reakcióvázlat folytatása

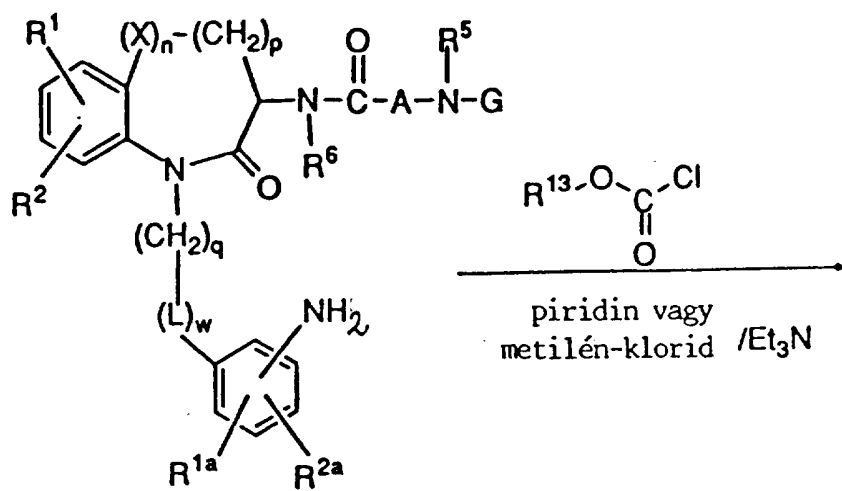


47

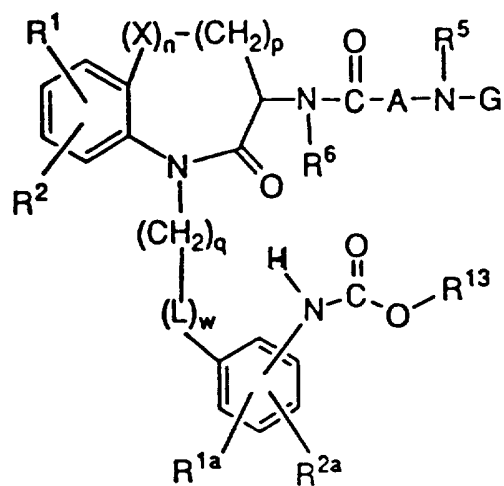


48

16. reakcióvázlat

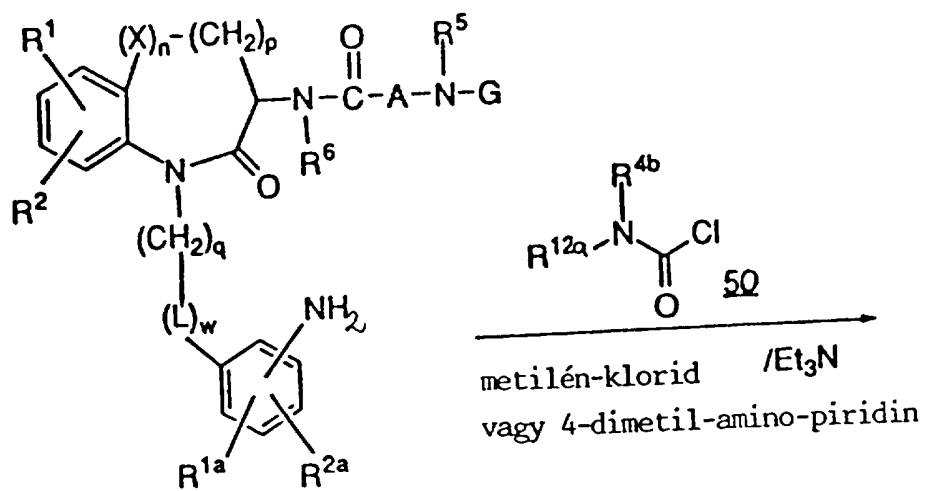


48

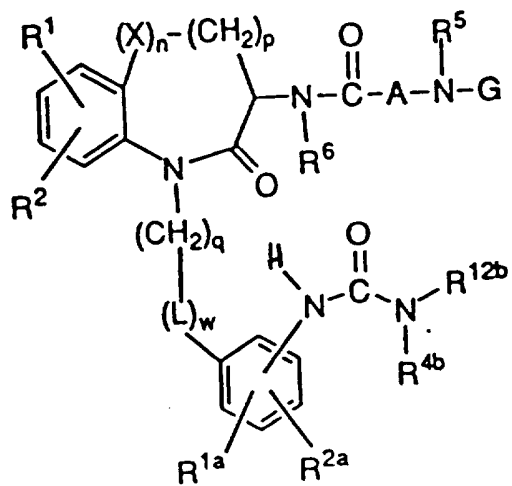


49

14. reakcióvázlat

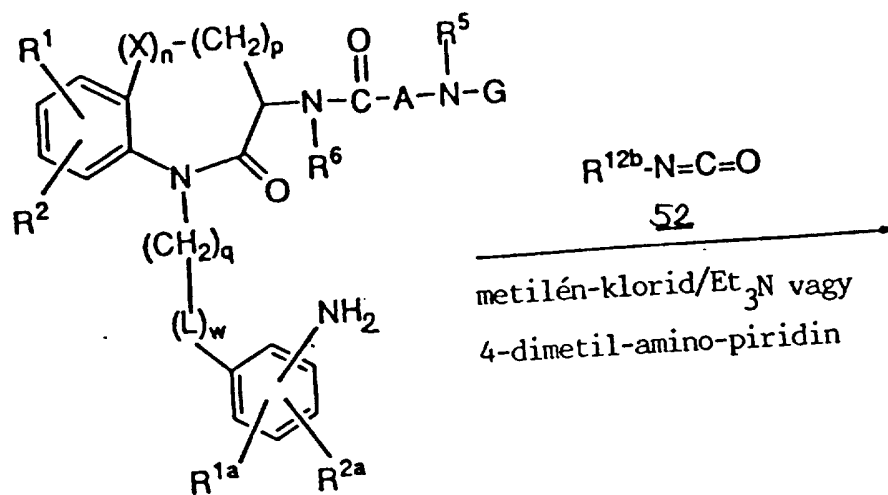


49

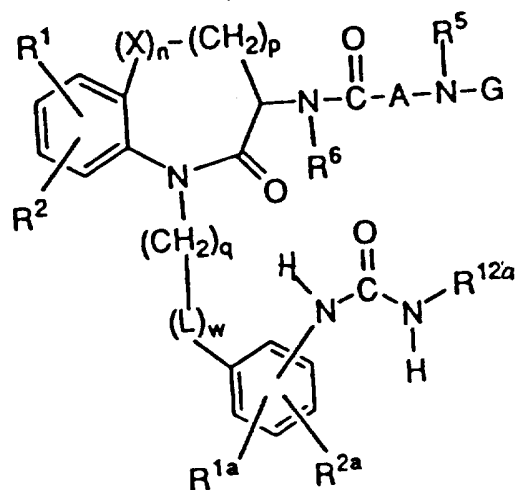


51

14. reakcióvázlat folytatása

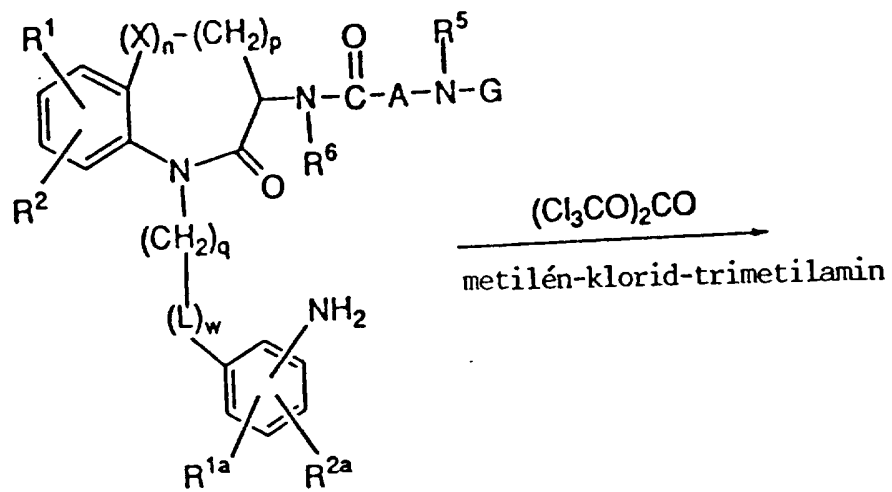


49

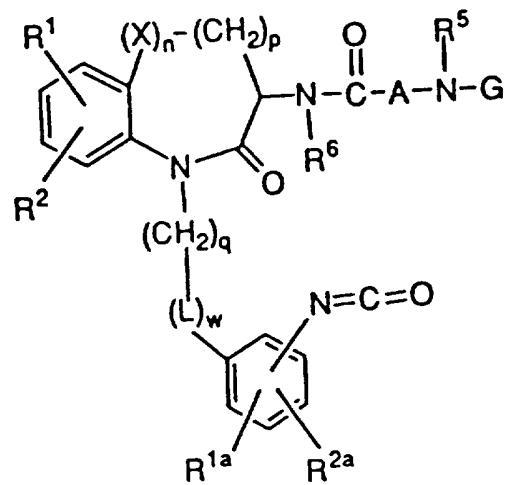


53

18. reakcióvázlat

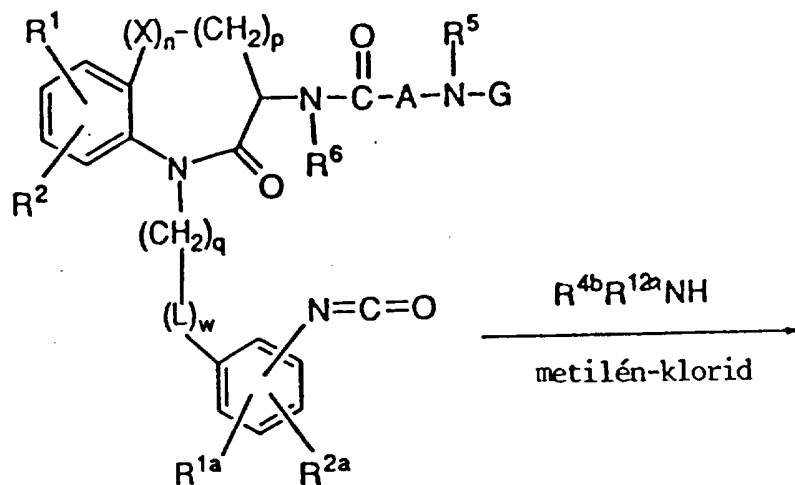


43

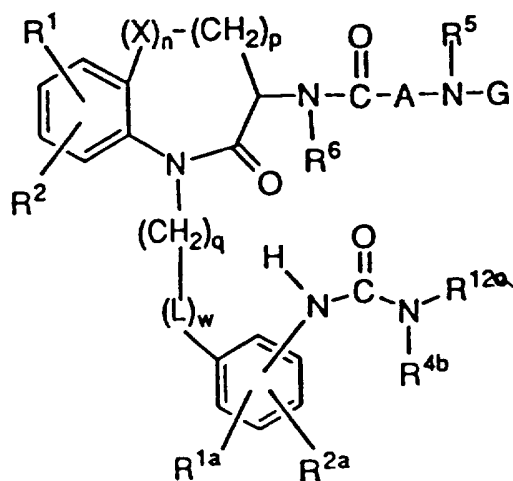


54

48. reakcióvázlat folytatása

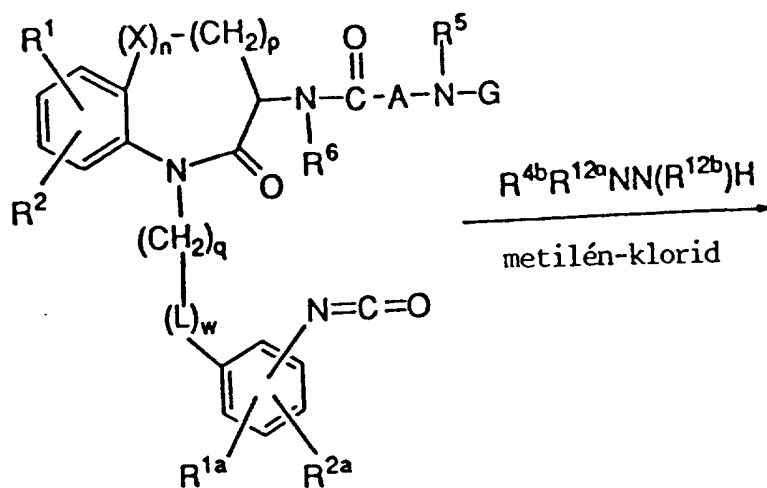


54

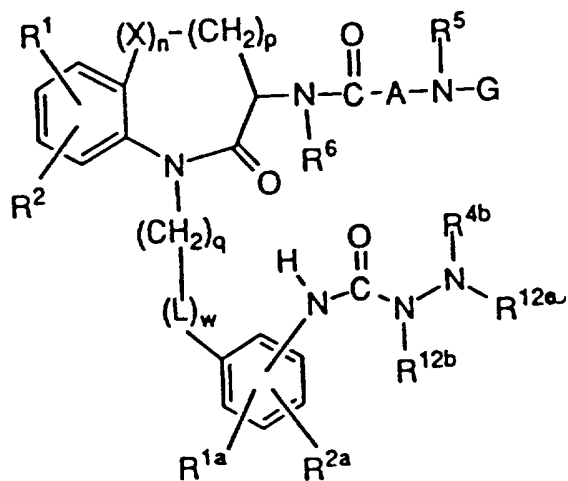


51

48. reakcióvázlat folytatása

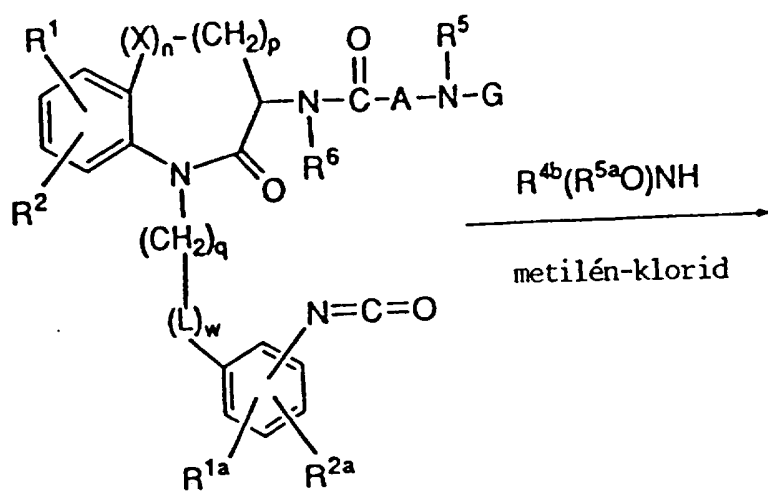


54

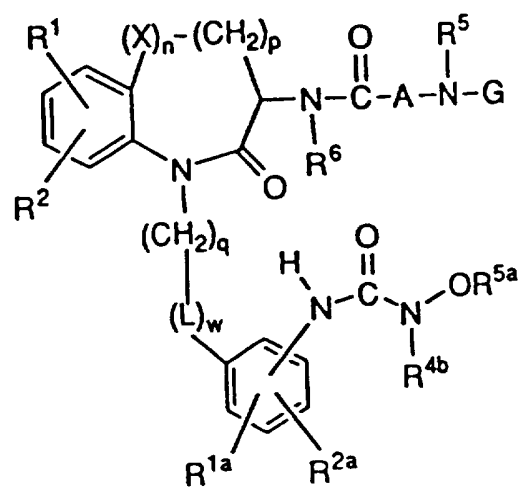


51

48. reakcióvázlat folytatása

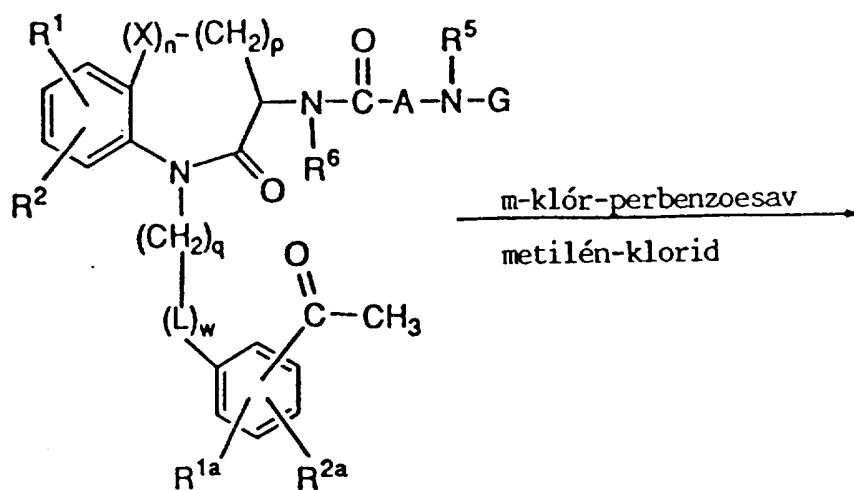


54

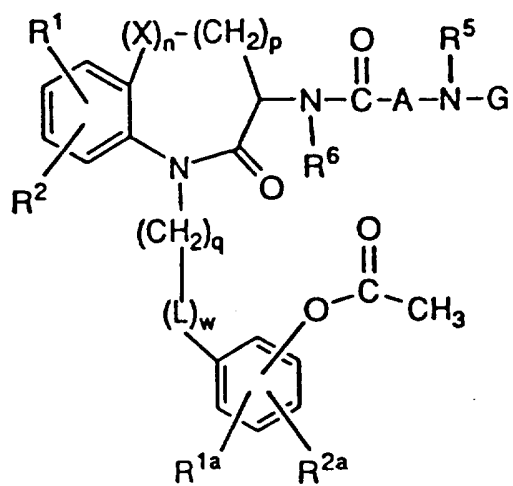


56

49. reakcióvázlat

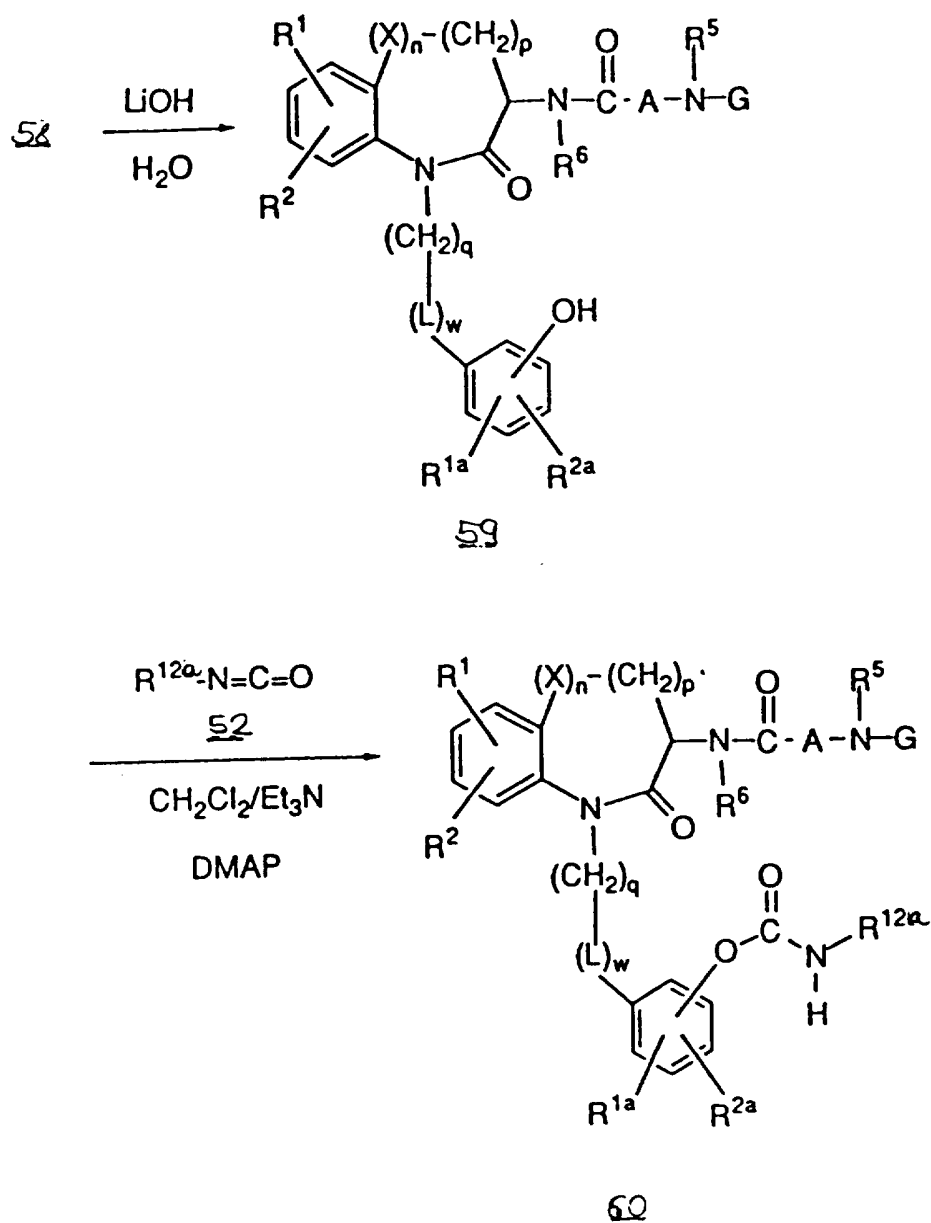


57

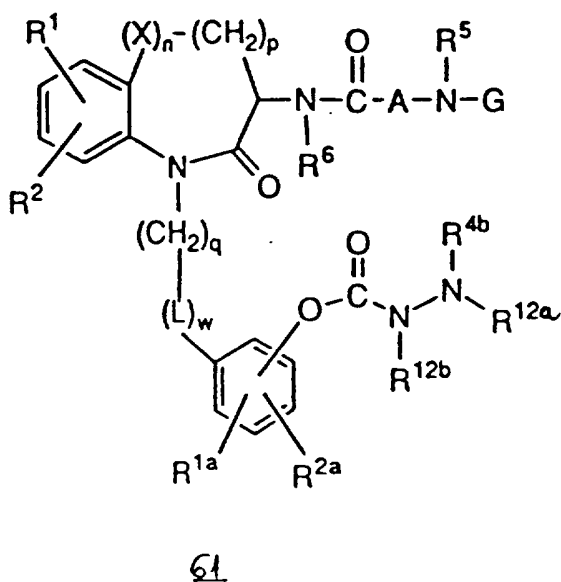
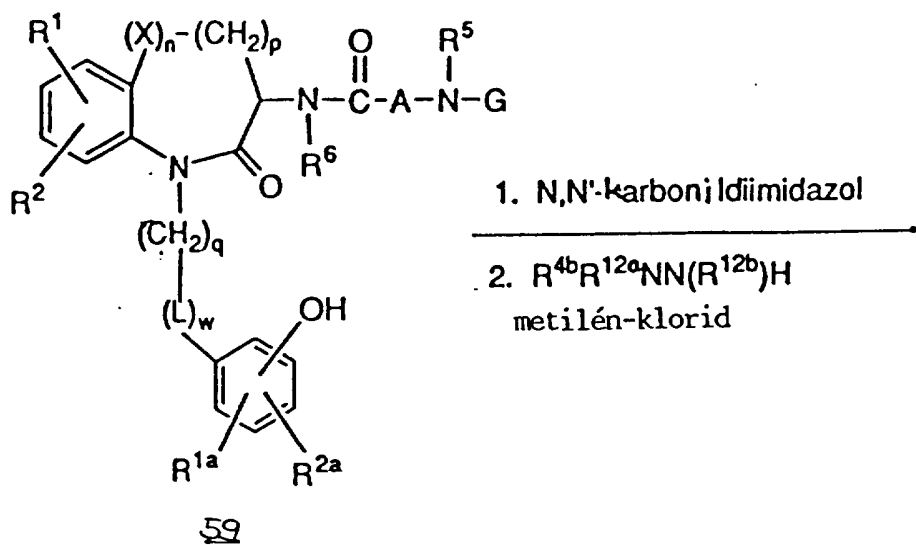


58

49. reakcióvázlat folytatása



19. reakcióvázlat folytatása



20. reakcióvázlat

