

2310/97

NYOMDAPÉLDÁNY

63.608/SM

KIVONAT

Karbociklusos gyűrűhöz kapcsolódó benzimidazolokat tartalmazó vírus-ellenes
nukleozid analógok

The Wellcome Foundation Limited, London, GB

The Regents of the University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

A bejelentés napja: 1995. szeptember 11.

Elsőbbsége: 1994. szeptember 9. (304,006) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/11366

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/07646

A találmány tárgya az (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületek - ahol

R¹ jelentése hidrogénatom, CH₃ vagy CH₂OH csoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy OH csoport;

R³ jelentése hidrogénatom vagy OH csoport, vagy

R² és R³ jelentése együtt vegyértékkötés;

R⁴ jelentése amino-, ciklopropil-amino-, ciklobutil-amino-, izopropil-amino-,
terc-butil-amino- vagy -NR⁸R⁹ általános képletű csoport, ahol R⁸ és R⁹
jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt 4, 5 vagy
6-tagú heterociklusos gyűrű;

R⁵ jelentése hidrogénatom; és

R⁶ és R⁷ jelentése klóratom, kizárva a (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-
-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxo-metil)-1,2-ciklo-
pentán-diolt, azzal a feltétellel, hogy az R¹, R² és R³ csoport közül legalább

egy jelentése OH csoport vagy tartalmaz OH csoportot -

és gyógyászatilag alkalmazható sóik, valamint eljárás ezek előállítására.

A találmány szerinti vegyületek vírusfertőzések kezelésében hatásosak.

2310/97



63.608/SM

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

B

NYOMDAPÉLDÁNY

Karbociklusos gyűrűhöz kapcsolódó benzimidazolokat tartalmazó vírus-ellenes

ezeket tartalmazó gyógyszerek készítésére és
nukleozid analógok *eljárás előállítására és*

The Wellcome Foundation Limited, London, GB

The Regents of the University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

Feltalálók: TOWNSEND Leroy B., Ann, Arbor, MI; USA

DALUGE Susan Marc, Chapel Hill, NC; USA

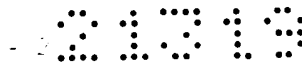
A bejelentés napja: 1995. szeptember 11.

Elsőbbsége: 1994. szeptember 9. (304,006) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/11366

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/07646

A találmány tárgya a cukor maradék helyett egy szénhidrogén gyűrűt tartalmazó purin nukleozid analógok, gyógyászatilag alkalmazható származékaik, valamint a gyógyításban, különösen bizonyos vírushajtások kezelésében való alkalmazásuk.



A Hepatitis B vírus (HBV) egy kis DNS tartalmú vírus, amely az emberre nézve fertőző. Tagja egy víruscsaládnak, a hepadnavírusok családjának, amelyek minden tagja szelektíven fertőzi vagy az emlősöket, vagy a madarakat.

Világszerte a HBV a legkomolyabb bajokat előidőző vírus kórokozó. Legismertebb az ázsiai országokban, és gyakori a Szahara-alatti Afrikában is. A vírus etiológiai szempontból kapcsolatban van a hepatocelluláris rákkal, és egyes vélemények szerint a világban előforduló májrákos megbetegedések 80%-ért a HBV vírus felelős. Az Egyesült Államokban évente ezernél több embert kezelnek HBV okozta betegség miatt, átlagosan 250 halálessel.

Becslések szerint az Egyesült Államokban napjainkban 500,000-1 millió fertőző vírushordozó él. Krónikus aktív hepatitis a vírushordozók 25%-ában fejlődik ki és gyakran cirrhosis-hoz vezet. Becslések szerint évente 5000 ember hal meg HBV-összefüggésű cirrhosis-ban és talán 1000 ember hal meg májrákban. Még ha van is univerzális HBV vakcina, továbbra is szükség van hatásos HBV ellenes vegyületekre. A jelenleg létező fertőzött vírushordozók nagy része, amely becslések szerint mintegy 220 millió embert jelent világszerte, nem részesedik a védőoltás előnyeiből, számukra továbbra is fenyegető a HBV-okozta májbetegség kockázata. Ez a vírushordozó populáció fertőzésforrást jelent a fertőzés iránt fogékony egyedek számára, különösen járványveszélyes területeken vagy bizonyos magas kockázattal élő népcsoportok, mint amilyenek a kábítószerélvezők és homoszexuálisok esetében. A fentiekből láthatóan igen nagy igény mutatkozik olyan hatásos vírusellenes szerek iránt, amelyek befolyásolják a krónikus fertőzést és csökkentik a veszélyét, hogy a krónikus fertőzésből hepatocelluláris rák alakuljon ki.

A HBV vírussal való fertőzöttség klinikai tünetei például a fejfájás, láz, rossz közérzet, émelygés, hányás, anorexia és hasi fájdalmak. Emberek ese-

tén a vírus replikációját rendszerint szabályozza az immunválasz néhány két vagy hónap lefolyása alatt, de a fertőzés komolyabb irányba, krónikus májbetegségbe is torkollat, amint azt az előzőekben részleteztük.

A vírusos hepatitis fertőzések etiológiájával részletesen a következő irodalom foglalkozik: „Viral Infections of Humans”, 2. Ed., Evans, A.S. (1982) Plenum Publishing Corporation, New York, Chapter 12.

A DNS vírusok közül a herpes csoport az oka sok emberi vírushordozásnak. A csoport a következő vírusokat foglalja magában; cytomegalovírus (CMV), Epstein-Barr vírus (EBV), varicella zoster vírus (VZV), herpesz simplex vírus (HS), és humán herpesz vírus 6 (HHV6).

Más herpesz vírusokhoz hasonlóan a CMV vírussal való fertőzöttség életreszóló kapcsolatot jelent a vírus és a fertőzött egyed között, amikor is a primer fertőzés után a vírus évekig eltűnhet. A klinikai következmények: a halál és súlyos betegségek (microcephalia, hepatosplenomegália, sárgaság, mentális retardáció) mellett az elhízás, hajlam a légúti és szemfertőzésre, de a teljes tünetmentesség is előfordul. Az AIDS-ben szenvedő betegek esetében a CMV fertőzés az elhalálozás leggyakoribb oka, a felnőtt populáció 40-80%-a pedig látens formában hordozza a fertőzést amely az immunrendszer sérülése esetén reaktiválódhat.

Az EBV fertőző mononukleózist okoz, emellett bizonyos vélemények szerint oka lehet az olyan betegségek kialakulásának, mint a nasopharingeális rák, immunoblasztikus limfóma, Burkitt féle limfóma és a hajás leukoplákia.

A BZV baromfihihlőt és övsömört okoz. A baromfihihlő a primer betegség, amely egy immunitás nélküli gazdaállatban fejlődik ki. Fiatal csirkék esetén ez rendszerint egy enyhe lefolyású betegség, amely hólyagos kiütéssel és lázzal jár. Az övsömör a betegség újraéledt formája, amely olyan felnőtteket

támad meg, akik előzőleg varicellával fertőződtek. Az övsömör klinikai megnyilvánulási formái: neuralgia és egy hólyagos bőrkiütés. A gyulladás szétterjedése paralízishez vagy görcsökhöz vezethet és kóma is kialakulhat. Sérült immunrendszerű páciensek esetében a VZV elhatalmasodhat, komoly, gyakran végzetes betegséget okozva.

A HSV1 és HSV2 emberben a legkomolyabb fertőző kórokozók közé tartozik. A legtöbb ilyen vírus a gazdaszervezet neurális sejtjeiben képes szaporodásra. Az egyszer megfertőződött egyedek esetén megvan a kockázat a fertőzés klinikai manifesztálódására, ami fizikai és pszichológiai károsodásokat egyaránt jelenthet. A HSV fertőzést gyakran kiterjedt bőr, ajak és/vagy genitália léziók jellemzik. A primer fertőzések szubklinikaiak is lehetnek, bár gyakran komolyabbak, mint az olyan egyedeknél, akik előzőleg érintkeztek a vírussal. A HSV okozta szemfertőzések keratitist vagy hályogot okozhatnak. Újszülöttek esetében immunsérült pácienseknél, vagy olyan esetekben, amikor a fertőzés a központi idegrendszerre kiterjed, a fertőzés végzetes lehet. A HHV6 okozza a gyermekkori roseola betegséget (exanthum subitum), amelyet láz és a láz lecsökkenése után kiütés megjelenése jellemez. A HHV6 esetében immunsérült pácienseknél láz és/vagy kiütés és tüdőgyulladás vagy hepatitis tünetegyüttes is jelentkezhet.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy bizonyos szubsztituált benzimidazol-származékok alkalmazhatók bizonyos vírusfertőzések kezelésére vagy megelőzésére.

A találmány tárgya az (I) és (I-1) általános képletű új vegyületek, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom, CH₃ vagy CH₂OH csoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy OH csoport;

R³ jelentése hidrogénatom vagy OH csoport, vagy

R^2 és R^3 jelentése együtt vegyértékkötés;

R^4 jelentése amino-, ciklopropil-amino-, ciklobutil-amino-, izopropil-amino-, terc-butil-amino- vagy $-NR^8R^9$ általános képletű csoport, ahol R^8 és R^9 jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt 4, 5 vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű;

R^5 jelentése hidrogénatom és

R^6 és R^7 jelentése klóratom, kizárva a $(\pm)-(1R^*,2S^*,3S^*,5S^*)-5-[5,6\text{-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxó-metil)-1,2-ciklopentándiolt}$ és

azzal a feltétellel, hogy R^1 , R^2 és R^3 közül legalább egyik jelentése hidroxilcsoport, vagy hidroxilcsoportot tartalmazó csoport.

Előnyös (I) és (I-1) általános képletű vegyületek azok, ahol R^4 jelentése ciklopropil-amino-, izobutil-amino- vagy terc-butil-aminocsoport, és különösen előnyös vegyületek azok, ahol R^4 jelentése izopropil-amino- vagy terc-butil-amino-csoport.

Előnyösek az (I) és (I-1) általános képletű vegyületek szűkebb körébe eső (IA) vagy (IA-1) általános képletű vegyületek - ahol

R^2 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R^4 jelentése amino-, ciklopropil-amino-, izopropil-amino-, terc-butil-amino- különösen pedig izopropil- vagy terc-butil-amino-csoport, vagy $-NR^8R^9$ általános képletű csoport, ahol R^8 és R^9 jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt 4, 5 vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű;

R^5 jelentése hidrogénatom; és

R^6 és R^7 jelentése klóratom, kizárva a $(\pm)-(1R^*,2S^*,3S^*,5S^*)-5-[5,6\text{-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxó-metil)-1,2-ciklopentándiolt}$ -

és gyógyászatilag alkalmazható származékaik.

Különösen előnyös (IA) és (IA-1) általános képletű vegyületek azok, ahol R^4 jelentése ciklopropil-amino-, izopropil-amino- vagy terc-butil-amino-csoport;

R^5 jelentése hidrogénatom; és

R^6 és R^7 jelentése klóratom, valamint gyógyászatilag alkalmazható származékaik.

A találmány oltalmi körébe tartoznak az (I) és (I-1) általános képletű vegyületek enantiomerjei is, beleértve a purin tautomereket önmagukban és tükörkép enantiomerjeikkel keverve. Előnyösek az (I) általános képletű enantiomerek, és előnyösen gyakorlatilag mentesek a megfelelő másik enantiomertől. A gyakorlatilag mentes azt jelenti, hogy a keverék teljes tömegére számítva a megfelelő másik enantiomer kevesebb mint 10 tömeg/tömeg%-ban, előnyösen kevesebb mint 5 tömeg/tömeg%-ban, még előnyösebben kevesebb mint 2 tömeg/tömeg%-ban, legelőnyösebben kevesebb mint 1 tömeg/tömeg%-ban van jelen. A legelőnyösebbek az (I-1) általános képletű enantiomerek és gyakorlatilag mentesek a megfelelő másik enantiomertől. A gyakorlatilag mentes azt jelenti, hogy a keverék összes tömegére számítva kevesebb mint 10 tömeg/tömeg%-ban, előnyösen kevesebb mint 5 tömeg/tömeg%-ban, még előnyösebben kevesebb mint 2 tömeg/tömeg%-ban, legelőnyösebben pedig kevesebb, mint 1 tömeg/tömeg%-ban van jelen a megfelelő másik enantiomer.

Különösen előnyös vegyületek az alábbiak:

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amin)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;



(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amin)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(1R,2S,3S,5S)-5-[2-(terc-butyl-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[2-(terc-butyl-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amin)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(1R,2S,3S,5S)-5-[2-(terc-butyl-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidínil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidínil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol; és

(1S,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidínil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol és gyógyászatilag elfogadható sói.

A találmány oltalmi körébe tartozik a találmány szerinti vegyületek alkalmazása a gyógyászatban, főként vírus fertőzések, így herpesz vírus fertőzések kezelésére vagy a fertőzés megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek hatásosak a hepatitis B vírus (HBV) és citomegalovírus (CMV) fertőzések ellen, valamint más herpesz vírus fertőzések, így EBV, VZV, HSV1 és 2 és HHV6 ellen is, továbbá az előzőekben tárgyalt egyéb vírusos állapotok esetén.

A találmány tárgya továbbá:

a) Kezelési vagy megelőzési eljárás hepadnavírus, így hepatitis B fertőzés vagy herpesz vírus, így CMV fertőzés esetén, oly módon, hogy a kezelendő

egyedet valamilyen találmány szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségével kezeljük.

b) Valamely találmány szerinti vegyület alkalmazása a fenti fertőzések vagy állapotok kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításában.

A leírásban a „gyógyászatiilag alkalmazható származék” bármilyen gyógyászatiilag vagy farmakológiailag alkalmazható só, észter vagy a találmány szerinti valamely vegyület észterének sója lehet vagy bármilyen olyan vegyület, amely a páciensnek való beadás után képes direkt vagy indirekt a találmány szerinti valamely vegyületté alakulni vagy jelentheti valamilyen vírusellenesen ható metabolitot vagy annak maradékát.

A heterociklusos gyűrű kifejezés telített, telítetlen vagy részlegesen telített gyűrűt jelent, amely egy vagy több egymástól független heteroatomot tartalmaz, amely heteroatomok nitrogén-, oxigén- vagy kénatom lehetnek. Ilyen csoportok például az azetidinil, a pirrolidinil vagy piperidinil-csoport.

A találmány szerinti vegyületek előnyös észterei a karbonsav-észterek, ahol ezeknek az észter-csoportoknak a nem-karbonil-csoportjai egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportok, így n-propil, terc-butil, n-butil, alkoxi-alkil (például metoxi-metil), aralkil (például benzil), aril-oxi-alkil (például fenoxi-metil), aril (például adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil vagy 1-4 szénatomos alkoxi- vagy aminocsoporttal szubsztituált fenilcsoport), szulfonát-észterek, így alkil- vagy aralkil-szulfonil (például metánszulfonil-észterek), aminosav-észterek (például L-valil vagy L-izoleucil); valamint mono, di- vagy trifoszfát-észterek. A foszfát-észterek például 1-20 szénatomos alkohollal vagy azoknak aktív származékával vagy egy 2,3-di(6-24 szénatomos)acil-glicerinnel tovább észterezettek lehetnek.

Az előbb ismertetett észterek esetében, ha csak más kikötés nincs, a jelenlévő alkilcsoport előnyösen 1-18 szénatomot, még előnyösebben 3-6 szénatomot tartalmaz, ilyen például a pentanoát. Az észterekben jelenlévő bármely arilcsoport előnyösen fenilcsoportot jelent.

A fenti vegyületek közé mindig beleértendők gyógyászatilag alkalmazható sóik.

A gyógyászatilag alkalmazható sók közé tartoznak a szerves karbonsavak, így az ecetsav, tejsav, borkósav, almasav, para-amino-benzoészav, borostyánkósav sói; a szerves szulfonsavak, így a metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav és para-toluol-szulfonsav sói; valamint a szervetlen savak, így a sósav, kénsav, foszforsav és szulfamin sav sói.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható származékaik alkalmazhatók más terápiás szerekkel együtt is az előbb ismertetett fertőzések vagy állapotok kezelésében. Egyéb terápiás szer lehet minden olyan szer, amely hatásos a vírusfertőzések vagy ezzel kapcsolatos körülmények kezelésében, ilyenek az aciklusos nukleozidok, például az aciklovir, az immunmoduláló szerek, így a thymosin, a ribonukleotid reduktáz inhibitorok, így a 2-acetil-piridin 5-[(2-klór-anilin)-tiokarbonil]-tiokarbono-hidrazon, interferonok, így az α -interferon, a 1- β -D-arabinofuranozil-5-(1-propinil)uracil, 3'-azido-3'-dezoxi-timidin, rivavirin és foszfono-hangyasav. Ezeknek a kombinációknak a komponens vegyületei beadhatók egyidejűleg akár külön vagy kombinált készítmények formájában, de beadhatók eltérő időben is, például egymás után, ahogyan a kívánt hatás legkedvezőbben elérhető.

A találmány szerinti vegyületek - a leírásban hatóanyagok - terápiás alkalmazás esetén beadhatók bármilyen megfelelő szokásos úton, így orális,

rektális, nazális, topikális (beleértve a transzdermális, vukális és szublingvális beadási módot is), vaginális és parenterális (beleértve a szubkután, intramuszkuláris, intravénás és intradermális beadási módot is). A szakember számára nyilvánvaló, hogy az előnyös beadási mód függ a páciens állapotától, életkorától, a fertőzés természetétől és a kiválasztott hatóanyagtól.

Általában egy megfelelő dózis a 0,01 és a 250 mg/testtömeg kg között van naponta (célszerűen a 0,1 és a 100 mg/kg/nap, legcélszerűbben pedig az 1,0-20 mg/kg/nap tartományban. Ha csak más jelölés nincs, a hatóanyag tömege az (I) általános képletű vegyületre számított vagy ennek sójára vagy észterére, a tömegeket arányosan lehet emelni. A kívánt dózis naponta kettő, három, négy, öt, hat vagy még több részdózisra osztva adható be. Ezek a részdózisok egységdózis formájában adhatók be, például 10 és 1000 mg, célszerűen 20 és 500 mg, mégcélszerűbben 100 és 400 mg hatóanyag/egységdózis formában.

Ideális esetben a találmány szerinti hatóanyagot úgy kell beadni, hogy elérjük a körülbelül 0,025 - körülbelül 100 μ molos csúcsplazma koncentrációt, ezt célszerűen körülbelül 0,1-70 μ mol, legcélszerűbben körülbelül 0,25-50 μ mol kell legyen. Ez úgy érhető el, hogy például a hatóanyag egy 0,1-5%-os oldatát célszerűen sóoldatát intravénás injekció formájában beadjuk vagy orálisan tablettá formájában, amely körülbelül 0,1 és körülbelül 250 mg/kg hatóanyagot tartalmaz. A kívánatos vérszintek folyamatos infúzióval érhetőek el körülbelül 0,01 és körülbelül 5,0 mg/kg/óra koncentrációt jelent vagy elérhetőek körülbelül 0,4 és körülbelül 15 mg/kg hatóanyagtartalom közötti időleges infúziók beadaásával.

A hatóanyagot beadhatjuk önmagában is, de célszerű valamilyen gyógyszerkészítmény formájában beadni. A találmány szerinti készítmények



legalább egy hatóanyag fentiek szerint ismertetett hatóanyagot tartalmaznak egy vagy több gyógyászatiilag alkalmazható hordozóanyaggal és adott esetben más terápiás szerekkel együtt. Az alkalmazható hordozóanyag azt jelenti, hogy kompatibilis kell legyen a készítmény más adalékanyagaival és ne legyen káros a beteg számára. A készítmények orális, rektális, nazális, topikális (ide értve a transzdermális és szublingvális alkalmazást), vaginális vagy parenterális (ide értve a szubkután, intramuszkuláris, intravénás és intradermális alkalmazást) lehetnek. A készítmények általában egységdózis formában készíthetők ki és bármilyen, a gyógyszertechnológiában ismert módon előállíthatók, így például a hatóanyagot hordozóanyaggal és egy vagy több adalékanyaggal összekeverve állítjuk elő ezeket a készítményeket.

A transzdermális beadásra alkalmas készítmények diszkrét tapaszok lehetnek, amelyek olyan kialakításúak, hogy közvetlen kontaktusban maradnak a páciens bőrével hosszabb időtartamig. Az ilyen tapaszok a hatóanyagot 1) egy adott esetben pufferezett vizes oldatban vagy 2) egy tapadóanyagban feloldva és/vagy diszpergálva vagy 3) egy polimerben diszpergálva tartalmazzák. Az ilyen készítményekben a hatóanyag megfelelő koncentrációja körülbelül 1-25% célszerűen körülbelül 3-15%. Különleges lehetőségként a hatóanyagot a tapaszból elektrotranszporttal vagy iontoforézissel is leadhatja a készítmény a *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318 (1986) irodalomban ismertettek szerint.

A találmány szerinti orális beadásra alkalmas készítmények lehetnek kapszulák vagy tabletták, ezek mindegyike a hatóanyag egy előre meghatározott mennyiségét tartalmazza; porok vagy granulátumok; valamilyen vizes vagy nem vizes folyadékú oldatok vagy szuszpenziók; egy olaj-a-vízben folyékony emulziók vagy egy víz-az-olajban folyékony emulziók. A hatóanyagot beadhatjuk bolus, szirupos orvosság vagy paszta formájában is.



A tabletták sajtolással vagy ömlesztéssel készülhetnek, adott esetben egy vagy több adalékanyag kíséretében. A sajtolt tablettákat úgy állíthatjuk elő, hogy egy megfelelő berendezésben a hatóanyagot por vagy granulátum formájában, adott esetben valamilyen kötőanyaggal, például zselatinnal, hidroxipropil-metil-cellulózzal; lubrikánssal, inert hígítóanyaggal, konzerválószerrel, szétesést elősegítő anyaggal, például nátrium-keményítő glikoláttal, térhálósított providonnal, térhálósított nátrium-karboxi-metil-cellulózzal; felületaktív szerrel vagy diszpergáló szerrel összekeverve sajtoljuk. Az ömlesztett tabletták úgy állíthatók elő, hogy egy megfelelő berendezésben a por alakú hatóanyagot valamilyen inert folyékony hígítóanyaggal nedvesítve megömlesztjük. A tablettákat adott esetben bevonattal láthatjuk el és úgy készíthetők ki, hogy lassú vagy szabályozott hatóanyag leadást biztosítsanak, például különböző arányban hidroxipropil-metil-cellulózt alkalmazva elérhető a kívánt hatóanyagleadási profil. A tablettákat adott esetben valamilyen enterális bevonóanyaggal láthatjuk el biztosítva, hogy a hatóanyag kiszabadulása ne a gyomorban, hanem a bélrendszerben történjék.

A szájon át történő helyi alkalmazású készítmények lehetnek cukorkák, amelyek a hatóanyagot valamilyen édesítő alapanyaggal, általában szaccharózzal és akácmézzgával vagy tragantmézzgával összekeverve tartalmazzák; pasztillák, ahol a hatóanyagot egy inert hordozóanyag, így zselatin és glicerin vagy szaccharóz és akácmézzga kíséretében adjuk be, valamint szájvizek, ahol a hatóanyag egy megfelelő folyékony hordozóanyagban elkeverve adható be.

A rektális beadásra alkalmas készítmények lehetnek kúpok, megfelelő kúp alapanyaggal, így például kakaóvajjal vagy szaliciláttal elkészítve.

A vaginális beadású készítmények lehetnek pesszáriumok, tamponok, krémek, zselék, paszták, habok vagy spray készítmények, melyek a hatóanya-



got valamilyen megfelelő, az irodalomban ismert hordozóanyag kíséretében tartalmazzák.

A parenterális beadásra alkalmas készítmények vizes és nem-vizes izotóniás steril injekció oldatok lehetnek, amelyek antioxidánsokat, puffereket, bakteriosztatikus anyagokat és az oldat izotóniássá tételére alkalmas anyagokat tartalmazhatnak; vizes és nem-vizes steril szuszpenziók, amelyek szuszpendálószerkeket és sűrítőszerkeket tartalmaznak. A készítmények egységdózis formában vagy több dózisú lezárt konténerekben, például ampullákban és fiolákban is előállíthatók és liofilizálva tárolhatók, amikor a készítményhez csak egy steril folyékony hordozóanyagot, például injekciós készítményhez alkalmas vizet kell adni, közvetlenül a felhasználás előtt. A közvetlenül a beadás előtt készített injekciós oldatok és szuszpenziók steril porokból, granulátumokból és tablettákból készülhetnek, amelyek az előzőekben ismertetettek lehetnek.

Célszerű egységdózis készítmények azok, amelyek egy napi dózist vagy egységet, napi szubdózt vagy ennek egy megfelelő frakcióját tartalmazzák.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy az előzőekben ismertetett adalékanyagokon kívül a találmány oltalmi körébe tartoznak más, az irodalomban ismert készítményekhez alkalmazott adalékanyagok, például az orális beadásra alkalmas készítmények más adalékanyagokat, így édesítőszerkeket, sűrítőszerkeket és ízesítőszerkeket is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületeket az 1. reakcióvázlatban ismertetettek szerint állíthatjuk elő.

Közelebbről, a találmány szerinti (I) és (I-1) általános képletű vegyületeket önmagukban vagy tükörkép enantiomerjeikkel kombinálva, valamint gyógyászatilag alkalmazható sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy (A) valamely (II) általános képletű vegyületet vagy tükörkép enantiomerjét vagy

- a) valamely R^4CO_2H általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos perfluor-alkil-csoport, célszerűen emelt hőmérsékleten vagy valamely $R^4C(OR)_3$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos perfluor-alkil-csoport és R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen környezeti hőmérsékleten valamilyen savas közegben az olyan (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületek keletkezése közben, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, vagy
- b) cianogén-bromiddal reagáltatjuk az olyan (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületek keletkezése közben, ahol R^4 jelentése NH_2 csoport; vagy
- (B)
- a) valamely (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületet, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, olyan (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol R^4 jelentése lehasadó csoport, például valamilyen N-(klór, bróm vagy jód)szukcinimides kezeléssel az R^4 helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó vegyületek keletkezése közben; és
- b) valamely (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületet, ahol R^4 jelentése klór- vagy brómatom, olyan (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületté alakítunk, ahol R^4 jelentése amino- vagy $-NR^8R^9$ általános képletű szubsztituált aminocsoport, ahol a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott, oly módon, hogy a vegyületeket valamilyen 1-4 szénatomos alkil-aminnal vagy di-1-4 szénatomos alkil-aminnal vagy R^8R^9NH általános képletű vegyülettel kezeljük, ahol R^8 és R^9 jelentése a fentiekben megadott; vagy
- (C) valamely (III) általános képletű vegyületet (ahol R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése az előzőekben megadott) vagy funkcionális ekvivalensét valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fentiekben



megadott és L jelentése valamilyen lehasadó csoport [például egy organo-
-szulfonil-oxi, például p-toluol-szulfonil-oxi vagy metánszulfonil-oxi-csoport,
halogénatom vagy triflát (OSO_2CF_3) csoport], például valamilyen bázis, így
nátrium-karbonát vagy nátrium-hidrid jelenlétében valamilyen oldószerben, így
dimetil-formamidban, előnyösen emelt hőmérsékleten, például 80-100°C kö-
zötti hőmérsékleten az olyan (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületek kelet-
kezése közben, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy NR^8R^9 ál-
talanos képletű csoport és adott esetben a kapott (I) vagy (I-1) általános képle-
tű vegyületet gyógyászatilag alkalmazható származékává alakítjuk.

A (C) eljárásban a (IV) általános képletű vegyületet olyan vegyülettel is
helyettesíthetjük, amelyben az L és R^3 csoportok egy ciklikus szulfát csoporttal
vannak helyettesítve.

A fent ismertetett szerkezetek az enantiomereket, valamint tükörképi
izomerjeiket, valamint ezeknek keverékeit is jelentik. Így a találmány oltalmi kö-
re kiterjed a racemátokra és a tiszta enantiomerekre, amelyek tükörképi
izomerjeiktől gyakorlatilag mentesek.

Az (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazha-
tó észterekké alakíthatók valamilyen megfelelő éterező szer, például
savhalogenid vagy savanhidrid alkalmazásával. Az (I) vagy (I-1) általános
képletű vegyületek, beleértve észtereiket is, ismert módon, például valamilyen
savval való kezeléssel gyógyászatilag alkalmazható sóikká alakíthatók. Az
észter vagy só például hidrolízissel az (I) vagy (I-1) általános képletű alapve-
gyületté alakítható.

Az alább következő példák a találmányt ismertetik anélkül, hogy igé-
nyünket ezekre a példákra korlátoznánk. A példákban használt „hatóanyag”

kifejezés az (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag alkalmazható származékaikat jelenti.

A példa

Tabletta készítmények

Az alábbi A, B és C összetételű tabletták készítményeket úgy állítjuk elő, hogy az adalékanyagokat providon oldatos nedves granulálással összekeverjük, majd magnézium-sztearátot adunk hozzá és sajtoljuk.

A összetétel

	<u>mg/tabletta</u>	<u>mg/tabletta</u>
(a) Hatóanyag	250	250
(b) Laktóz B.P.	210	26
(c) Povidon B.P.	15	9
(d) Nátrium keményítő glikolát	20	12
(e) Magnézium-sztearát	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

B összetétel

	<u>mg/tabletta</u>	<u>mg/tabletta</u>
(a) Hatóanyag	250	250
(b) Laktóz B.P.	150	-
(c) Avicel PH 101	60	26
(d) Povidon B.P.	15	9
(e) Nátrium keményítő glikolát	20	12
(f) Magnézium-sztearát	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300



C összetétel

	<u>mg/tabletta</u>
Hatóanyag	100
Laktóz 200	
Keményítő	50
Providon	5
Magnézium-sztearát	4
	<hr style="width: 100px; margin-left: auto; margin-right: 0;"/>
	359

Az alábbi D és E összetételű tablettákat az összekevert adalékanyagok direkt sajtolásával állítjuk elő. Az E összetételű tabletták esetén használt laktóz direkt sajtolós típusú („Zeparox”).

D összetétel

	<u>mg/tabletta</u>
Hatóanyag	250
Előzselatinizált keményítő NF15 (Pregelatinised Starch NF15)	150
	<hr style="width: 100px; margin-left: auto; margin-right: 0;"/>
	400

E összetétel

	<u>mg/tabletta</u>
Hatóanyag	250
Laktóz	150
Avicel	100
	<hr style="width: 100px; margin-left: auto; margin-right: 0;"/>
	500

F (szabályozott hatóanyagleadású) készítmény

A készítményt az adalékanyagok providonos oldattal történő nedves granulálásával állítjuk elő, majd magnézium-sztearátot adunk hozzá és sajtoljuk.

	<u>mg/tabletta</u>
(a) Hatóanyag	500
(b) Hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K4M Premium)	112
(c) Laktóz B.P.	53
(d) Povidon B.P.C.	28
(e) Magnézium-sztearát	7
	700

B példa

Kapszula készítmények

A összetétel

Az A összetételű kapszulát úgy állítjuk elő, hogy az 1. példa D összetételű készítményének megfelelő adalékanyagokat összekeverjük és kétrészes kemény zselatin kapszulába töltjük. A B összetétel (infra) hasonló módon készül.

B összetétel

	<u>mg/kapszula</u>
(a) Hatóanyag	250
(b) Laktóz B.P.	143
(c) Nátrium keményítő glikolát	25
(d) Magnézium-sztearát	2
	420

C összetétel

	<u>mg/kapszula</u>
(a) Hatóanyag	250
(b) Macrogol 4000 BP	350
	600



A kapszulákat úgy állítjuk elő, hogy a macrogol 4000 BP-t megömlesztjük, a hatóanyagot diszpergáljuk az ömledékben és kétrészes kemény zselatin kapszulákba töltjük.

D összetétel

	<u>mg/kapszula</u>
Hatóanyag	250
Lecitin	100
Arachis olaj	100
	<hr/>
	450

A kapszulákat úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot a lecitinben és arachis olajban diszpergáljuk és a diszperziót lágy, elasztikus zselatin kapszulákba töltjük.

E (szabályozott hatóanyagleadású) kapszula

Az alábbi szabályozott hatóanyagleadású kapszula készítményt úgy állítjuk elő, hogy az a, b és c adalékanyagokat egy extruderben extrudáljuk, majd az extrudátumot gömbölyítjük és szárítjuk. A szárított pelleteket ezután bevonjuk a (d) késleltető-szabályozó membránnal és kétrészes kemény zselatin kapszulába töltjük.

C példa

Injekciós készítmények

A összetétel

Hatóanyag	0,200 g
Sósav oldat, 0,1M	q.s. - pH 4,0-7,0
Nátrium-hidroxi oldat, 0,1M	q.s. - pH 4,0-7,0
Steril víz	10 ml-ig



A hatóanyagot a víz nagyobb részében (35-40°C) feloldjuk és a pH-t 4,0 és 7,0 érték közé állítjuk sósavval vagy nátrium-hidroxiddal. Az anyagot ezután vízzel feltöltjük a kívánt térfogatra és egy steril mikropórusú szűrőn átszűrve 10 ml-es üvegfialákba (1-es típusú) töltjük és steril zárófedéllel lezárjuk.

B összetétel

Hatóanyag	0,125 g
Steril, pirogén-mentes, pH 7 foszfát puffer	25 ml-ig

D példa

Intramuszkuláris injekció

Hatóanyag	0,20 g
Benzil-alkohol	0,10 g
Glikofurol	1,45
Injekciós készítményekhez való víz	3,00 ml-ig

A hatóanyagot glikofurolban feloldjuk, ezután a benzil-alkoholt hozzáadjuk és feloldjuk, majd vizet adunk hozzá 3 ml-ig. A keveréket ezután egy steril mikropórusos szűrőn átszűrjük és steril 3 ml-es üvegfialákba (1-es típusú) töltjük.

E példa

Szirup

Hatóanyag	0,2500 g
Szorbit oldat	1,5000 g
Glicerin	2,0000 g
Nátrium-benzoát	0,0050 g
Ízesítőszer, őszibarack 17.42.3169	0,0125 ml
Tisztított víz	5,0000 ml-ig



A hatóanyagot a glicerin és a tisztított víz nagyobb részének keverékében feloldjuk. A nátrium-benzoát vizes oldatát ezután hozzáadjuk az oldathoz, majd szorbit oldatot, végül az ízesítőszeret adjuk a keverékhez. A térfogatot tisztított vízzel feltöltjük a kívánt mennyiségig és jól összekeverjük.

F példa

Kúp

	<u>mg/kúp</u>
Hatóanyag (631m)*	250
Tovota zsír, BP (Witepsol H15-Dynamit Nobel)	1770
	2020

*A hatóanyagot por formában alkalmazzuk, ahol a részecskéknek legalább a 90%-a 631 m átmérőjű vagy ennél kisebb.

A Witepsol H15 1/5-ét megömlesztjük legfeljebb 45°C hőmérsékleten. A hatóanyagot egy 2001 m szita sűrűségű szitán átszitáljuk és a megömlesztett alaphoz adjuk keverés közben, amíg egy sima diszperziót nem kapunk. A keveréket 45°C hőmérsékleten tartva a Witepsol H15 maradékát hozzáadjuk a szuszpenzióhoz és homogén keverék eléréséig keverjük. A kapott szuszpenziót egy 2501 m rozsdamentes acél szűrőn átnyomjuk folyamatos keverés közben, majd hagyjuk lehűlni 40°C hőmérsékletre. 38 és 40°C közötti hőmérsékleten 2,02 g keveréket töltünk megfelelő 2 ml-es műanyag formákba. A kúpokat hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre

G példa

<u>Pesszáriumok</u>	<u>mg/pesszárium</u>
Hatóanyag (631 m)	250
Vízmentes dextróz	380
Burgonyakeményítő	363
Magnézium-sztearát	7
	1000

A fenti adalékanyagokat összekeverjük és közvetlen sajtolással pesszárriumokat állítunk elő.

Vírusellenes hatás vizsgálata

1. HCMV elleni hatás

Humán citomegalovírust (HCMV) vizsgáltunk egyrétegű MRC5 sejten (humán embrionális tüdősejtek), többlyukú lemezen. A vegyületek hatásosságát plakk redukciós vizsgálatban határoztuk meg, HCMV szuszpenzióval beoltott sejt egyrétegen. Ezt követően a vizsgálni kívánt, ismert molaritású vegyületeket egy meghatározott koncentráció tartományban felvittük a karboxi-metil-cellulóz fedőrétegre. Minden koncentráció esetében a plakk számokat a kontroll százalékában fejeztük ki és felvettünk egy dózis-válasz görbét, ebből a görbéből megbecsültük az 50%-os gátlókoncentrációt (IC_{50}).

HCMV elleni hatás

<u>Vegyület</u>	<u>IC_{50} (μM)</u>
4. példa	1,9

2. HBV elleni hatás

a. Az (I) és (I-1) általános képletű vegyületek HBV elleni hatását egy nagy kapacitású méréssel határoztuk meg. 96 lyukú lemezen szaporodó HBV-termelő sejtekből (HepG2 2.2.15, P5A sejtvonal) származó felülúszókat mikrotiter lemez lyukakba töltöttünk, ahol a lyukak a HBV felületi antigén (HBsAg) egy specifikus monoklonális antitestjével voltak bevonva. A felülúszókban jelenlévő vírusrészecskék az antitesthez kötődnek és mozdíthatatlanok maradnak, míg az egyéb törmeléket mosással eltávolíthatjuk. Ezeket a vírus részecskéket ezután denaturáltuk a HBV DNS szálak felszabadítása céljából, amelyeket azután a polimeráz láncreakció felnagyított és egy kolorimetrikus hibridbefogási vizsgálattal detektáltuk azokat. A mennyiségi meghatározást úgy végez-



tük, hogy egy standard görbét az ismert HBV DNS tartalmú sejt felülúszó hígításainak értékeihez illesztettünk. Összehasonlítva a kezeletlen kontroll sejt felülúszók HBV DNS szintjeit az (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületet tartalmazó felülúszókkal, megkaptuk a HBV elleni hatékonyság mértékét.

b. A HBV immunaffinitás befogása

HBV termelő sejteket 96-lyukú tenyésztő edényekbe oltottunk (2500 sejt/lyuk) RPMI/10% magzati borjú szérum/2mM glutamin (RPMI/10/2) közegben. A közeget az 1., 3., 5. és 7. napon az (I) vagy (I-1) általános képletű vegyület RPMI/10/2-ben készült oldatával 150 µl végtérfogatra töltöttük fel. Egy kerekaljú mikrotiter lemez mindegyik lyukába 50 µl egér monoklonális anti-HB₅AG antitestet (10 µg/ml, PBS-ben) adagoltunk. Egy éjszakán át 4°C hőmérsékleten való inkubálás után, az oldatokat lecsapoltuk és 100 µl 0,1%-os PBS-es BSA-val helyettesítettük. A mintákat 2 órán át 37°C-on inkubáltuk és háromszor mostuk PBS/0/0,1% Tween 20 (PBS/T) oldattal, egy Nunc mosó alkalmazásával. Ezt követően 10 µl 0,035% Tween 20 oldatot adagoltunk PBS-ben minden lyukba. Extracelluláris virion DNS-t tartalmazó sejt felülúszóból 25 µl-t adagoltunk a lyukakba, a végső Tween koncentráció 0,01%. RPMI/10/2-ben készült HBV Standard közeg hígításokból 25 µl-t adagoltunk a lyukak két sorába, amely egy belső standard görbe kiszámításához szükséges, majd a lemezeket lezártuk és 4°C-on egy éjszakán át inkubáltuk. A mintákat PBS/T-vel ötször, PBS-sel kétszer mostuk, az utolsó molólet lecsapolva. Végül, a lyukakba 25 µl 0,09N NaOH/0,01% NP40 oldatot adagoltunk, a mintalyukakat lezártuk és 37°C-on 60 percig inkubáltuk. A mintákat ezt követően 25 µl 0,09N HCl/100 mM tris oldattal (pH 8,3) semlegesítettük.



c. Polimeráz láncreakció (PCR):

A polimeráz láncreakciót [Saiki, R. K. és társai, Science, 239 (4839) 487-91 (1988)] 5 µl-es mintákon, Perkin Elmer PCR készlet alkalmazásával hajtottuk végre. A polimeráz láncreakciót „MicroAmp” csövekben, 25 µl-es végtérfo-gatban végeztük. Az induló szekvenciákata HBV genomok konzervált régióiból választottuk. Az 5-prime végnél egy induló szekvenciát biotinileztünk a PCR-termékek hibridbefogásos detektálásának megkönnyítése céljából. Minden primert a Synthecell Corp.-tól (Rockville, MD 20850) szereztünk be.

d. A PCR termékek hibrid-befogásos detektálása

A PCR terméket torna peroxidáz-jelölt oligonukleotid próbákkal (Synthecell Corp., Rockville, MD 20850) azonosítottuk, amelyek a denaturált PCR termékek biotinizált madadékaihoz hibridizálnak. A detektálást steptavidin-bevonású mik-rotiter lemez lyukakban, lényegében Holodiniy, M. és társai módszerét [Bio Techniques, 12(1) 37-39 (1992)] használva végeztük. A módosítások a 251 PRC reakció térfogatokat és hő helyett nátrium-hidroxidos denaturálás alkalmazását jelentik. A hibridizáció alatt a biotin csoportok szimul-tán kötődése a lemezen-kötött sztreptavinhoz jelenti a hibridek „befogását”. A megkötetlen jelölt mintákat elmostuk a megkötött (hibridizált) torna peroxidáz kolorimetrikus meghatározása előtt. Az eredeti mintákban jelen lévő HBV DNS mennyiségét a standardok összehasonlításával számítottuk ki. Ezeket az érté-keket azután összehasonlítottuk a kezeletlen sejt kultúrák értékeivel az anti-HBV aktivitás mértékének meghatározása céljából.

Az IC₅₀ (a közepes gátlókoncentráció) a vegyület azon mennyiségét je-lenti, amely a HBV DNS 50%-os csökkenését eredményezi. Az alábbi táblázat a 4., 13. és 69. példa vegyületeinek közelítő IC₅₀ értékeit tartalmazza.



HCMV elleni aktivitás

<u>Vegyület</u>	<u>IC₅₀ (μM)</u>
4. példa	0,74, 2,5
32. példa	1,3, 0,79
33. példa	0,44, 0,50
40. példa	2,0, 1,4
41. példa	0,4, 0,40
ganciclovir (kontroll)	1,1 (10 érték átlaga)

1. Példa

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-
-1,2-ciklopentán-diil-diacetát

6,27 g (25,1 mmol) (±)-(1R*,2S*,3R*,4R*)-terc-butyl-N-[2,3-dihidroxi-4-(hidroxi-metil)-1-ciklopentil]-karbamátot és 50 ml 1N sósavat 1 éjszakán át keverünk. A kapott tiszta oldatot vákuumban koncentrálnak és metanol etanol elegyből való bepárlással szárítjuk, így 4,73 g (±)-(1S*,2R*,3S*,5R*)-3-amino-5-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol hidrokloridot kapunk szilárd hab formájában. Ezt a szilárd habot 7,5 g (75 mmol) trietil-aminnal, 5,84 g (25,0 mmol 97% Aldrich) 1,2,4-triklór-5-nitro-benzollal és 75 ml 2-metoxi-etanollal forraljuk 24 órán át visszafolyató hűtő alatt erőteljes keverés közben. A kapott fekete elegyet szárazra pároljuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, a terméket metanol/kloroform 1/10 arányú elegyével eluáljuk, így 6,9 g sötétnarancs színű üvegszerű anyagot kapunk. Etanol-víz elegyből való kristályosítással 3,00 g narancsszínű port kapunk, amelyet 3,0 ml ecetsav-anhidrid és 20 ml piridin elegyében környezeti hőmérsékleten 1 éjszakán át keverünk. Az illékony anyagok bepárlása, majd etil-acetát/hexánból való kristályosítás után megkap-



jük a cím szerinti vegyületet narancssárga tús kristályos anyag formájában.

Termelés 2,82 g (24%); olvadáspont: 153-156°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.25 és 7.51 (mindkét s, 1 mindegyik, C₆H₂), 8.07 (d, J=7.8 Hz, 1, NH), 5.23 és 5.09 (mindkét m, 2, 2 CHO), 4.3 (m, 1, CHN), 4.2-4.0 (m, 2, CH₂O), 2.5-2.35 (m, 2, 2CH), 2.04, 2.03, 2.02 (minden s, 9, 3CH₃CO), 1.5-1.4 (m, 1, CH).

Elemanalízis eredmények a C₁₅H₂₀N₂O₅Cl₂ összegképletre:

számított: C, 46.67; H, 4.35; N, 6.05; Cl, 15.31;

talált: C, 46.66; H, 4.37; N, 6.02; Cl, 15.38.

2. Példa

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil-diacetát

2,75 g (5,93 mmol) (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil-diacetátot és Raney nikkelt (vizes szuszpenzió, Aldrich, 300 mg nedves súly) 250 ml izopropanolban egy Parr hidrogénező berendezésben 40 psi hidrogéngáz nyomás alatt 2,25 órán át rázunk. Ezt követően a katalizátort Celiten kiszűrjük és a szűrletet 5 ml 98%-os hangyasavval megsavanyítjuk, koncentrálnak, amíg egy narancssárga olajat nem kapunk. Ezt az olajat még további 45 ml 98%-os hangyasavval meghigítjük és a kapott narancssárga olatot 40 percig forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Ezt követően az illékony anyagokat eltávolítjuk és a visszamaradó sötét olajat 100 ml kloroformban feloldjuk. A kloroformos oldatot 3 x 10 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és habig pároljuk, a kapott habot szilikagélen kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet



metanol/kloroform 3/97 arányú elegyével eluáljuk és etil-acetátból kristályosítva kapjuk meg fehér hab formájában. Termelés 2,26 g (86%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.57, 8.17, 7.97 (minden s, 1 mindegyik, 3 benzimidazol CH), 5.6 (m, 1, CHO), 5.3-5.1 (m, 2, CHO és CHN), 4.35-4.15 (m, 2, CH_2O), 2.6-2.4 (m átfedő oldószert, 2 CH), 2.10, 2.06, 1.92 (minden s) átfedő 2.0-val (m, teljes 10, $3\text{CH}_3\text{CO}$ és CH).

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$ összegképletre:

számított: C, 51.49; H, 4.55; N, 6.32; Cl, 16.00;

talált: C, 51.39; H, 4.58; N, 6.22; Cl, 16.07.

3. Példa

(\pm) -(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil-diacetát

1,32 g (2,98 mmol) (\pm) -(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil-diacetátot 6 ml száraz N,N-dimetil-formamidban melegítünk 60°C hőmérsékleten. Ezt követően 1,59 g (8,93 mmol) N-bróm-szukcinimidet adunk az elegyhez 5 órán keresztül, részletekben. A melegítést még további 4 órán át folytatjuk. Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet hexán/etil-acetát 1/1 arányú elegyével eluáljuk, így 1,1 g (69%) sárgásbarna port kapunk. Egy mintát etanol-víz elegyből átkristályosítva fehér port kapunk, amelynek olvadáspontja $156\text{-}159^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.34, 7.97 (mindkét s, 1 mindegyik, 2 benzimidazol CH), 5.6 (m, 1, OCH), 5.3 (m, 1, OCH), 5.2-5.0 (m, 1, NCH), 4.4-4.2 (m, 2, OCH_2), 2.7-2.5 (m, 1, CH), 2.4-2.0 (m) átfedés 2.1 és 2.08 (mindkét s, teljes 8, CH_2 és $2\text{CH}_3\text{CO}$), 1.92 (s, 3, CH_3CO);



MS spektrum (CI): 527 (6.6), 525 (45), 523 (100), 521 (65, M+1), 257 (48, M-B).

Elemanalízis eredmények a $C_{19}H_{19}N_2O_6BrCl_2$ összegképletre:

számított: C, 43.71; H, 3.67; N, 5.37; teljes halogén Br-ként 45.91;

talált: C, 43.64; H, 3.63; N, 5.30; teljes halogén Br-ként 45.77.

4. Példa

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-
-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

600 mg (1,15 mmol) (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil-diacetátot 122 mg nátrium-karbonát 2 ml víz, 10 ml etanol és 10 ml metanol elegyében készült kevert elegyéhez adjuk. Az elegyet 2,5 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, majd a pH-t 7 értékre állítjuk be jégecetes ecetsavval. Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 5 ml vízzel trituráljuk és szűrjük, így fehér szilárd anyagot kapunk. A kapott szilárd anyagot etanol/metanol 1/1 arányú elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér por formájában. Termelés 282 mg (62%); olvadáspont: 208-211°C.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1, benzimidazol.H7), 7.95 (s, benzimidazol.H4), 5.13 (t, J=4.1 Hz; 1, CH₂OH), 5.03 (d, J=6.2 Hz; 1, OH), 5.0-4.85 (m, 1, H5), 4.71 (d, J=3.5 Hz, 1, OH), 4.55-4.45 (m, 1, H1), 3.85-3.80 (m, 1, H2), 3.7-3.6 és 3.55-3.45 (mindkét m, 1 mindegyik, OCH₂), 2.2-1.95 (m, 3, H3 és 2H4);

MS spektrum (CI): 395 (M+1).

Elemanalízis eredmények a $C_{13}H_{13}N_2O_3Cl_2Br$ összegképletre:

számított: C, 39.43; H, 3.31; N, 7.07; teljes halogén Br-ként, 60.52;

talált: C, 39.50; H, 3.33; N, 7.02; teljes halogén Br-ként, 60.61.



5. Példa

(1 α ,3 β ,4 β)-(3,4-dihidroxi-1-ciklopentil)-metil-benzoát

37,0 g (276 mmol) 4-hidroxi-metil-ciklopentén (J.-P. Deprs és A.E. Green, J. Org. Chem. 1984, **49**, 928-931) 0°C-ra hűtött, 450 ml piridinben készült kevert oldatához 32,1 ml (276 mmol) benzoil-kloridot adunk 30 percen át. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 1,25 órán át keverjük, majd 50 ml vizet adunk hozzá és az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat kloroformban feloldjuk és az oldatot vízzel extraháljuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer bepárlása után (3-ciklopentén-1-il)-metil-benzoátot kapunk sárga olaj formájában. Termelés 53,94 g (91%). A kapott anyag a további felhasználás szempontjából gyakorlatilag tiszta.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.98, 7.67, 7.56 (m, 5, C_6H_5), 5.72 (s, 2, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.19 (m, 2, OCH_2), 2.71 (m, 1, CH), 2.56-2.77 (m, átfedő oldószer, 2CH), 2.21-2.14 (m, 2, 2CH).

37,6 g (0,161 mol) (3-ciklopentén-1-il)-metil-benzoát 200 ml acetonban készült oldatát cseppenként 2 óra alatt 33,1 g (60%-os vizes oldat, 0,169 mol) N-metil-morfolin-N-oxid (3,0 ml, 2,5%-os terc-butanolos oldat, Aldrich), ozmium-tetroxid és 200 ml aceton kevert elegyéhez adjuk környezeti hőmérsékleten. A keverést még további 16 órán át folytatjuk. Ezt követően 500 ml kloroformot és 150 ml vizet adunk az elegyhez. A szerves fázist elkülönítjük, 2 x 150 ml hideg 1N sósavval, majd 100 ml vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Ezután az illékony anyagokat eltávolítjuk és a megmaradt szilárd anyagot 200 ml toluolból átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér kristályos anyag formájában. Termelés 26,9 g (73%), op: 92-94°C.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.96, 7.65, 7.56 (m, 5, C_6H_5), 4.38 (d, $J=4.1$ Hz, 2, 2OH), 4.14 (d, $J=6.6$ Hz, 2, CH_2O), 3.90 (m, 2, 2 OCH), 2.58 (m átfedő oldószer, CH), 1.75 (m, 2, 2CH), 1.55 (m, 2, 2CH).

Elemanalízis adatok a $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ összegképletre:

számított: C, 66.09; H, 6.83;

talált: C, 66.19; H, 6.86.

Az anyalúgok bepárlásával 10,33 g fehér szilárd anyagot kapunk, amely még további cím szerinti vegyületet tartalmaz, amely (\pm)-1 β ,3 α ,4 α -(3,4-dihidroxi-1-ciklopentil)-metil-benzoáttal szennyezett, az arány $^1\text{H-NMR}$ -rel körülbelül 2:3.

6. Példa

3a- α ,5 α ,6a- α)-(tetrahydro-4H-ciklopenta-1,3-2-dioxa-tiol-5-il)-metil-benzoát-S-oxid

6,04 g (50,8 mmol) tionil-kloridot adunk 10,0 g (42,3 mmol) (1 β ,3a,4a)-(3,4-dihidro-1-ciklopentil)-metil-benzoát 150 ml széntetrakloridban készült oldatához. A kapott oldatot 1,5 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Ezt követően az oldószert elpárologtatjuk, így megkapjuk a cím szerinti vegyületet sűrű olaj formájában, amely elegendően tiszta a következő példában való felhasználásra. Egy mintát toluolból átkristályosítva viaszos szilárd anyagot kapunk; olvadáspont 48-57°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.96, 7.66, 7.52 (m, 5, C_6H_5), 5.46 és 5.32 (mindkét m, 1, 2 OCH az S-oxid izomerek kb 1:1 arányú keverékének következtében), 4.28 (m, 2, OCH_2), 2.90 és 2.43 (mindkét m, 1, a két 5-oxid izomer CH-ja), 2.10 és 1.74 (mindkét m, 4, 4CH).



Elemanalízis eredmények a $C_{13}H_{14}O_5S$ összegképletre:

számított: C, 55.31; H, 5.00; S, 11.36;

talált: C, 55.41; H, 5.04; S, 11.30.

7. Példa

(3a- α ,5 α ,6a- α)-(tetrahydro-4H-ciklopenta-1,3,2-dioxa-tiol-5-il)-metil-
-benzoát S,S-dioxid

42,3 mmol előző példa szerinti (3a- α ,5 α ,6a- α -(tetrahydro-4H-ciklopenta-1,3,2-dioxa-tiol-5-il)-metil-benzoát S-oxidot 40 ml széntetraklorid, 40 ml acetonitril és 60 ml víz elegyében keverünk, miközben 8,98 g (42,3 meq) nátrium-metaperjodátot és 44 mg (0,21 meq) ruténium-trikloridot adunk hozzá. 30 perc elteltével további 179 mg nátrium-meta-perjodátot adunk az elegyhez a reakció befejezése céljából, amelyet vékonyrétegekromatográfiával követünk (szilikagél, metanol:kloroform 1:19). 1,0 óra eltelté után 300 ml metilén-kloridot adunk az elegyhez. A szerves fázist elkülönítjük és a vizes fázist 300 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 100 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd 100 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban koncentrálna megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér por formájában. Termelés 12,37 g (98%); olvadáspont 114-119°C.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.02, 7.70, 7.55 (minden m, 5, C_6H_5), 5.62 (m, 2, OCH), 4.34 (d, $J=5.8$ Hz, 2, OCH_2), 2.79-2.64 (m, 1, CH), 2.32-2.21 és 1.97-1.79 (m, 4, 2 CH_2).

Elemanalízis eredmények a $C_{13}H_{14}SO_6$ összegképletre:

számított: C, 52.35; H, 4.73; S, 10.75;

talált: C, 52.32; H, 4.73; S, 10.69.

8. Példa(±)-(1R*,2R*,4S*)-2-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-4-(hidroximetil)-
-ciklopentanol

416 mg (10,4 meq 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet adunk 1,50 g (8,00 mmol) 5,6-diklór-benzimidazol (L. B. Townsend és G. R. Revankar, Chem. Rev. 1970, **70**, 389) 35 ml száraz N,N-dimetil-formamidban készült oldathoz. Az elegyet 45 percig keverjük 25°C hőmérsékleten. Ezt követően 3,05 g (10,2 mmol) a 7., 8. és 9. példa szerint előállított (3a- α ,5 α ,6a- α -(tetrahydro-4H-ciklopenta-1,3,2-dioxatol-5-il)-metil-benzoát S,S-oxidot adunk hozzá 5 órán át. A keverést 1 éjszakán át folytatjuk környezeti hőmérsékleten. Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk és a kapott olajat 300 ml 1,4-dioxán és 10 ml víz elegyében feloldjuk, visszafolyató hűtő alatt forralva 2,3 ml 4M kénsav kíséretében. 10 perces forralás után az oldatot 5n nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, még további 1 órán át 50°C hőmérsékleten melegítjük, majd savval semlegesítjük. Az illékony anyagok vákuumban való elpárologtatása után a kapott szilárd anyagokat kloroformmal extraháljuk, az elreagálatlan 5,6-diklór-benzimidazol eltávolítása céljából, majd etanol-víz elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér por formájában. Termelés 2,09 g (87%). Egy mintát etanol-víz elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér granulátumok formájában, olvadáspont: 244-245°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.47, 8.05, 7.93 (minden s, 3, aril CH), 5.19 (d, J=5.3 Hz, 1, CHOH), 4.71 (t, J=5.3 Hz, 1, CH₂OH), 4.6-4.5 (m, 1, NCH), 4.37-4.25 (m, 1, OCH), 3.41 (m, 2, OCH₂), 2.4-2.2 és 1.95-1.62 (m, 5, 5CH).



Elemanalízis adatok a $C_{13}H_{14}N_2O_2Cl_2 \cdot 0.02 C_2H_5OH$ összegképletre:

számított: C, 51.85; H, 4.71; N, 9.27; Cl, 23.47;

talált: C, 51.87; H, 4.74; N, 9.28; Cl, 23.60.

9. Példa

(\pm) -(1R*,2R*,4S*)-4-(acetoxi-metil)-2-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-
-ciklopentil-acetát

7,80 g (25,8 mmol) (\pm) -(1R*,2R*,4S*)-2-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-
-4-(hidroxi-metil)-ciklopentanolt 50 ml piridin és 50 ml ecetsav-anhidrid elegyében feloldunk, majd az oldatot 1 éjszakán át keverjük. Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk, és a kapott olajat 150 ml metilén-klorid és 100 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát között megosztjuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepárolva üvegszerű anyagot kapunk. Termelés 9,91 g (99%).

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.58, 8.08, 7,96 (s, 3, aril CH), 5.39-5.32 (m, 1, OCH), 5.09-5.04 (m, 1, NCH), 4.11 (d, $J=6.6$ Hz, 2, OCH $_2$), 2.59-2.50 (m, átfedő oldószer, CH), 2.41-2.35 (m, 1, CH), 2.17-1.86 (m, átfedő 2.06 és 1.94, mindkét s, teljes 9, 3CH és 2CH $_3$ CO).

Elemanalízis adatok a $C_{17}H_{18}N_2O_2Cl_2 \cdot 0.1 CH_2Cl_2$ összegképletre:

számított: C, 52.96; H, 4.70; N, 7.26; Cl, 18.55;

talált: C, 52.86; H, 4.74; N, 7.25; Cl, 18.50.

10. Példa

(\pm) -(1R*,2R*,4S*)-4-(acetoxi-metil)-2-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-ciklopentil-acetát

4,54 g (25,5 mmol) N-bróm-szukcinimidet adunk 8,95 g (23,2 mmol)



(±)-(1R*,2R*,4S*)-4-(acetoxi-metil)-2-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-ciklopentil-acetát 46 ml száraz N,N-dimetil-formamidban készült oldatához. Az oldatot körülbelül 70°C-os hőmérsékleten tartjuk olajfürdőn 5 órán keresztül. Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk és a kapott narancsszínű szirupot szilikagélen kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet kloroformmal eluálva halványsárga szilárd anyag formájában kapjuk meg. Termelés 5,14 g (48%); olvadáspont 122-125°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1, benzimidazol H7), 7.95 (s, 1, benzimidazol H4), 5.60-5.55 (m, 1, OCH), 5.12-5.03 (m, 1, NCH), 4.15 (d, J=6.3 Hz, 2, OCH₂), 2.66-2.60 (m, 1, CHCH₂), 2.29-2.14 (m, 3, CH), 2.06 (s, 3, CH₃CO), 1.93 (s, átfedve m-mel, 4, CH₃CO + CH);

MS spektrum (CI): 469 (37.5), 465 (95), 463 (54, M+1), 199 (100, M-B).

Elemanalízis eredmények a C₁₇H₁₇N₂Cl₂BrO₄ összegképletre:

számított: C, 43.99; H, 3.69; N, 6.04; teljes halogén Br-ként, 51.65;

talált: C, 44.06; H, 3.70; N, 5.97; teljes halogén Br-ként, 51.74.

11. Példa

(-)-(1S,4R)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol és enantiomerje a

(+)-(1R,4S)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol analízise

A cím szerinti vegyületek mintáit Brückner, H., Wittner, R., és Godel H.

[„Automated Enantio-Separation of Amino Acids by Derivatization with o-Phthaldialdehyde and N-Acylated Cysteines”, J. Chrom., 476 (1989) 73-82] módszere szerint analizáltuk, o-ftáldialdehidet és N-acetil-L-ciszteint használva derivatizáló reagensként. A kromatográfiás elválasztáshoz Optima II ODS 100 x 4,5 mm, 3 μm oszlopot (Ill Supplies Co., Meriden, CT) és 0,9 ml/perc sebességű grádiens elúciót alkalmaztunk, kiinduláskor 100%-os nátrium-acetát puf-



fert (40 mM, pH 6,5) használva, az összetételt 15 perces lineáris emelkedéssel 18% acetonitril tartalomig növeltük, és további 15 percig megtartottuk a 18% acetonitril tartalmat. A detektálást 338 nm-nál végeztük. A mintákat 0,1 molos borát pufferben (pH = 10,4) oldottuk. A minták azonosítását és tisztaságának meghatározását autentikus standardokkal (lásd EP 434450) való összehasonlítással végeztük. Az (1S,RS)-izomer retenciós ideje körülbelül 21 perc. Az (1R,4S)-izomer retenciós ideje körülbelül 22 perc.

12. Példa

(±)-cisz-4-amino-2-ciklopentán-1-metanol

Egy száraz 2 literes háromnyakú lombikot mechanikai keverővel, hőmérővel, nitrogénforráshoz csatlakoztatott gázbevezető adapterrel és elválasztó fallal szerelünk fel. A lombikot nitrogéngázzal átmoszuk, jeges acetonos fürdőbe tesszük és 800 ml (1,0 moláris oldat, 0,80, mol Aldrich) tetrahydrofurános alumínium-hidrid oldatot adagolunk bele kanülön keresztül. 2 x 15 ml száraz tetrahydrofuránt használunk a lítium-alumínium-hidrid oldat kiöblítésére. Amikor az oldatot 0°C-ra hűtöttük, (±)-cisz-4-amino-2-ciklopentén-1-karbonsav-4-toluol-szulfonát só tetrahydrofurános szuszpenzióját adjuk hozzá erőteljes keverés közben olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet 10°C alatt maradjon és szabályozza a hidrogén felszabadulást (körülbelül 1 óra). A lombikot 2 x 15 ml száraz tetrahydrofuránnal átöblítjük és az elválasztó falat egy visszafolyató hűtő kondenzálóval helyettesítjük. A kapott tiszta világos borostyánszínű oldatot enyhe visszafolyató hűtő alatti forralással lassan felmelegítjük körülbelül 2 órán át, addig a pontig, amíg az oldat zavarossá válik. 1 éjszakán át (16 óra) tartó visszafolyató hűtős forralás után a melegítő fürdőt elvesszük, 136,3 g (3,25 mol) nátrium-fluoridot adunk az elegyhez és a kondenzáló berendezést beillesztjük. Az elegyet sűrű szuszpenzióig desztilláljuk (700 ml desztillátumot



gyűjtünk össze), majd jeges fürdőn lehűtjük. Ezt követően 500 száraz dietil-étert adunk hozzá és a kondenzálót egy adagolótolcsérrel helyettesítjük, amellyel 43 ml (2,4 mmol) vizet adgólunk igen lassan, 2 órán át az elegyhez, amely beadagolás szabályozza a hidrogénfejlődés sebességét és a hőmérsékletet $10 \pm 5^\circ\text{C}$ hőmérsékleten tartja. Eközben 54 ml vizet és annyi tetrahydrofuránt adunk az előbb nyert desztillátumhoz, hogy az összes térfogat 900 ml legyen (6% víz). A reakcióelegyet szívással szűrjük és a szűrőpogácsát 100 ml tetrahydrofuránnal mossuk. 300 ml 6%-os vizes tetrahydrofurános oldat egy részével átmoszuk a szűrőpogácsát, aztán visszarakjuk a reakcióedénybe. A szűrőpogácsát 400 ml 6%-os vizes tetrahydrofurános oldattal trituráljuk 25 percen át, szűrjük és 200 ml 6%-os vizes tetrahydrofurán oldattal mossuk. Az egyesített szűrleteket vákuumban bepárolva halványsárga olajat kapunk. Termelés 44,07 g (67,8%) nagynyomású folyadékkromatográfiával, lásd 3. példa. Ez az olaj, amely a nyers cím szerinti vegyületet, vizet és valamennyi nyomokban lévő tozilát sót tartalmaz, környezeti hőmérsékleten gyorsan megsötétedik, mert rögtön elreagál az N-BOC származékká, amely egy stabil, kristályos, szilárd anyag (lásd a következő példát). A filter pogácsát visszatesszük a lombikba és 800 ml metanollal trituráljuk 48 órán át. A kapott iszapszerű anyagot szűrjük és a szűrőpogácsát 200 ml metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban koncentrálna egy sárga olajat kapunk, termelés 56,80 g (20,9%) nagynyomású folyadékkromatográfiával mérve, összes kitermelés 88,7%.

13. Példa

(±)-cisz-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol

A 12. példa szerint eljárva, de körülbelül kétszeres mennyiségeket alkalmazva (97,40 g, 0,8924 mol (±)-2-azabiciklo[2.2.1]hept-5-én-3-on) a cím

szerinti vegyületet tartalmazó extraktumokat kapunk (0,7926 mol, 88,8% elméleti kitermelés).

14. Példa

(±)-cisz-terc-butyl-N-(4-[hidroxi-metil]-2-ciklopentén-1-il)-karbamát

Az előző példa egyesített tetrahydrofurános extraktumait vákuumban koncentráljuk 1031 g-ig, jeges-vizes fürdőn lehűtjük és 97,46 g (1,16 mol) nátrium-hidrogénkarbonát és 500 ml víz keverékét adjuk hozzá. Ezt követően 204,5 g (0,9501 mol) di-terc-butyl-dikarbonátot adunk az elegyhez, majd 5°C hőmérsékleten 2 napon át keverjük. Az előző példából származó metanolos extraktumokat olajos szilárd anyagig (136,64 g) pároljuk és ezt az elegyhez adjuk. Szobahőmérsékletre való melegítés után a szerves oldószereket vákuumban bepároljuk és a kapott iszapos anyagot 200-200 ml hexánnal, három rész metilén-kloriddal, majd újra hexánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat olajig pároljuk, amelyet körülbelül 300 ml hexánból kristályosítunk, így 154,15 g (0,7229 mol) cím szerinti vegyületet kapunk. Az anyalúgok kromatografálásával még további 10,5 g (0,0491 mol, 86,6% elméleti kitermelés) terméket kapunk.

15. Példa

(±)-cisz-[4-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-2-ciklopentén-1-il]-metanol

50,0 g (0,230 mol) (±)-cisz-terc-butyl-N-[4-(hidroxi-metil)-2-ciklopentén-1-il]-karbamátot 1,5 liter 25%-os trifluor-ecetsavas metilén-kloridos oldatban keverünk 0°C hőmérsékleten 1,0 órán keresztül. Az illékony anyagok elpárologtatásával a 27. példa szerinti amin trifluor-ecetsavas sóját kapjuk sötét olaj formájában. Ehhez az olajhoz 350 ml terc-butanolt, 65 g kálium-karbonátot és 54,7 g (Aldrich, 0,230 mol, 97%) 1,2,4-triklór-5-nitrobenzolt adunk. A kapott keveréket erőteljes keverés közben 3 napon keresztül forraljuk visszafolyató hűtő alatt.

Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot metanollal trituráljuk. A metanolban oldódó anyagot szilikagélen kromatografáljuk. A nyers terméket 2%-os metanolos-kloroformos eleggyel eluáljuk, így 38,0 g narancsszínű szilárd anyagot kapunk. Etil-acetát/hexán elegyből való kristályosítás után megkapjuk a cím szerinti vegyület 34,0 g-ját (49%) narancsszínű kristályok formájában. Olvadáspont: 96-98°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) és MS spektrum (CI)

Elemanalízis eredmények a C₁₂H₁₂N₂Cl₂O₃ összegképletre:

számított: C, 47.55; H, 3.99; N, 9.24; Cl, 23.39;

talált: C, 47.75; H, 4.10; N, 9.20; Cl, 23.52.

Az oszlop további eluálásával újabb frakciókat kapunk, amelyek tartalmazzák a cím szerinti vegyületet alacsonyabb R_f értéknél megjelenő szennyeződésekkel. Ezeket a frakciókat egyesítjük az előbbi kristályosítással származó anyalúggal és etilacetát/hexánból átkristályosítva még további 16,7 g narancsszínű szilárd anyagot kapunk, amelynek ¹H-NMR spektruma azonos az előzővel és így módon az összes kitermelés 53%.

16. Példa

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetát és (±)-(1R*,2S*,3R*,5R*)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetát

20,0 g (66,0 mmol) (±)-cisz-[4-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-2-ciklopentén-1-il]-metanol és 12,0 ml (Aldrich, 60%-os vizes oldat, 69 mmol) N-metil-morfolin-N-oxid 280 ml acetonban készült oldatához 1,24 ml (Aldrich, 2,5%-os terc-butil-alkoholos oldat) ozmium-tetroxidot adunk. Környezeti hőmérsékleten 18 órán át tartó keverés után az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 200 ml piridin és 40 ml ecetsav-anhidrid elegyében keverjük további

18 órán át. Az oldatot bepároljuk, amíg egy sűrű vöröses színű olajat kapunk, amelyet telített vizes nátrium-karbonát és kloroform között megosztunk. A kloroformos fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban olajig koncentrálnak. Az izomer cím szerinti vegyületek keverékét 2%-os metanol-kloroform eleggyel szilikagél oszlopon eluáljuk és etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk az 1. példa szerint előállított (1R*,2S*)-izomer kristályaival beoltva, ilyen módon megkapjuk a (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot narancsszínű kristályos anyag formájában. Termelés 17,4 g (57%), olvadáspont 154-156°C. Az ¹H-NMR (DMSO-d₆) értékek azonosak az 1. példában ismertetett értékekkel.

Az anyalúg további etil-acetát/hexánból való kristályosításával 8,82 g (29%) (±)-(1R*,2S*,3R*,5R*)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot kapunk narancssárga kristályok formájában. Olvadáspont 105-107°C.

Elemanalízis eredmények a C₁₈H₂₀N₂Cl₂O₈ összegképletre:

számított: C, 46.67; H, 4.35; N, 6.05; Cl, 15.31;

talált: C, 46.50; H, 4.33; N, 5.96; Cl, 15.23.

17. Példa

(±)-(1R*,2S*,3R*,5R*)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetát

5,00 g (10,8 mmol) (±)-(1R*,2S*,3R*,5*)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot 100 ml kb. 2n ammónia/metanol elegyben keverünk környezeti hőmérsékleten 18 órán át. Az illékony anyagok bepárlásával visszamarad a (±)-(1R*,2S*,3R*,5R*)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-3-(hidroximetil)-1,2-ciklopentán-diol, amelynek szilikagélés vékonyréteg-kromatográfiás R_f értéke azonos a 19. példa szerinti királis minta R_f értékével.

Ezt a szilárd anyagot Raney nikkel/hidrogén segítségével 45 psi nyomáson 200 ml izopropanolban redukáljuk. A katalizátort Celiten kiszűrjük. A szűrlet mosólét vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 ml 96%-os hangyasavban forraljuk visszafolyató hűtő alatt 1 órán át a 2. példában leírtak szerint. A hangyasav bepárlása után visszamaradó olajat metanolban feloldjuk. A pH-t vizes 5n nátrium-hidroxid oldattal 13 értékre állítjuk és az oldatot környezeti hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük a formiát észterek elhidrolizálása céljából. Ezt követően a pH-t 7 értékre állítjuk be 1n sósavval és az illékony anyagokat vákuumos bepárlással eltávolítjuk. Ezt követően 100 ml piridint és 4 ml ecetsav-anhidridet adunk a maradékhoz és az elegyet környezeti hőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük. Az illékony anyagok vákuumban való bepárlása, majd szilikagéles kromatográfia után, ahol eluensként 1%-os metanos kloroform elegyet használunk, megkapjuk a (\pm) -(1R*,2S*,3R*,5R*)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot kristályos anyag formájában. Etanol-víz elegyből átkristályosítva 2,6 g, 57%) anyagot kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) adatok azonosítják a cím szerinti vegyület szerkezetét. A kapott (\pm) -(1R*,2S*,3R*,5R*)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetát 2,5 g-ját (5,7 mmol) 15 ml száraz dioxánban feloldjuk és az oldatot visszafolyató fűtő alatt forraljuk, miközben frissen átkristályosított N-bróm-szukcinimidet (2,10 g, 11,5 mmol) adunk hozzá egy részletben. 5 perces forralás után a vörösesbarna oldatot vákuumban vöröses olajig pároljuk. Ennek az olajnak kloroformos oldatát vízzel mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. A kloroformos oldatot olajig koncentrálnak, amelyet szilikagélen kromatografálunk. A termék-tartalmú frakciókat 2-4%-os metanos kloroform oldattal eluáljuk. Etil-acetát/hexán elegyből való kristályosítással fehéres szilárd anyagot kapunk (1,5 g, 50%); a $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ér-

téke azonosítja a cím szerinti vegyület szerkezetét. Egy ilyen mintát szilikagélen kloroformos elúcióval újra kromatografálva (\pm) -(1R*,2S*,3R*,5R*)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot kapunk fehér kristályok formájában, etil-acetát/hexánból való átkristályosítás után. Olvadáspont 166-167°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.14 és 7.96 (mindkettő s, mindegyik 1, 2 aromás CH), 5.6-5.35 (m, 3, 2 OCH és NCH), 4.4-4.1 (m, 2, OCH₂), 2.8-2.4 (m, átfedő oldószer, 2 CH), 2.4-2.1 (m átfedő s 2.25-nél, összesen 4, CH és CH₃), 2.04 (s, 3, CH₃), 1.37 (s, 1, CH₃); MS spektrum (CI): 525(53), 523(100), 521(54, M+1).

Elemanalízis eredmények a C₁₉H₁₉N₂BrCl₂O₆ összegképletre:

számított: C, 43.70; H, 3.67; N, 5.37; teljes halogén Cl-ként 20.37;

talált: C, 43.65; H, 3.68; N, 5.35; teljes halogén Cl-ként 20.32.

18. Példa

(1S,4R)-[4-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-2-ciklopentén-1-il]-metanol

15,00 g (70,3 mmol) (-)-(1R,4S)-terc-butyl-N-[4-(hidroxi-metil)-2-ciklopentén-1-il]-karbamátot az 1. példában ismertettek szerint (1S,4R)-[4-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-2-ciklopentén-1-il]-metanollá alakítunk, amelyet sárgás por formájában izolálunk szilikagélen való eluálással, ahol 1:1 arányú hexán:kloroform eleggyel végezzük az eluálást és az anyagot etil-acetát/hexánból átkristályosítjuk. Termelés 9,97 g (47%); olvadáspont 94,5-95,5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1, benzimidazol CH), 8.09 (d, J=8.1 Hz, 1, NH), 7.51 (s, 1, benzimidazol CH), 5.95 és 5.85 (mindkét m, 2, CH=CH), 4.9-4.7 (m, átfedés t 4.78-nál, J=5.1 Hz, teljes 2, CHN és OH), 3.4 (m, 2, CH₂O), 2.80 (m, 1, CH), 2.6-2.4 (m átfedő oldószer, CH), 1.5-1.4 (m, 1, CH);

MS (CI): 303 (M+1); $[\alpha]_{589}^{20} +199^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} +222^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} +333^\circ$ (c = 0.267, metanol).

Elemanalízis eredmények a $C_{12}H_{12}N_2Cl_2O_3 \cdot 0.18 C_6H_{14}$ összegképletre:

számított: C, 49.30; H, 4.59; N, 8.79; Cl, 22.25;

talált: C, 49.64; H, 4.64; N, 8.68; Cl, 22.10.

19. Példa

(1S,2R,3R,5R)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol és (1R,2S,3R,5R)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

8,60 g (27,6 mmol) (1S,4R-[4-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-2-ciklopentén-1-il]-metanol és 5,02 ml (Aldrich, 60%-os vizes oldat, 29,0 mmol) N-metil-morfolin N-oxid 90 ml acetonban készült oldatához 0,51 ml (Aldrich, 25%-os terc-butil-alkoholos oldat) ozmium-tetroxidot adunk. Környezeti hőmérsékleten 18 óráig tartó keverés után még további 0,25 ml 60%-os vizes N-metil-morfolin N-oxid oldatot adunk és az oldatot még további 5 órán át keverjük. Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot 95%-os etanolból kétszer átkristályosítva 1,78 g (19%) (1S,2R,3R,5R)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diolt kapunk, melynek olvadáspontja 197-199°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (s, 1, benzimidazol CH), 8,1 (d, J=7,0 Hz; 1, NH), 7,50 (s, 1, benzimidazol CH), 5.02 (d, J=4.9 Hz, 1, OH), 4.74 (t, J=5.1 Hz, 1, CH_2OH), 4.58 (d, J=5.1 Hz, 1, OH), 4.0-3.8 (m, 1, NCH), 3.8-3.7 (m, 2, 2 OCH), 3.5-3.4 (m, 2, CH_2O), 2.45-2.25 (m, 1, CN), 2.1-1.9 (m, 1, CH), 1.4-1.2 (m, 1, CH);

MS (CI): 337 (M+1); $[\alpha]_{589}^{20} -106^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} -118^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} -182^\circ$ (c=0.273, metanol).

Elemanalízis eredmények a $C_{12}H_{14}N_2Cl_2O_5$ összegképletre:

számított: C, 42.75; H, 4.19; N, 8.31; Cl, 21.03;

talált: C, 42.84; H, 4.21; N, 8.24; Cl, 21.09.

Az anyalúg tartalom szilikagélen történő kromatografálásával az (1R,2S)-izomert kapjuk 7-8%-os metanol-kloroform eleggyel eluálva. 90%-os etanolból történő kétszeri átkristályosítással 1,57 g (17%) (1R,2S,3R,5R)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diolt kapunk, sárga por formájában, melynek olvadáspontja 179-191°C.

1H -NMR (DMSO- d_6) 8.70 (d, J=7.1 Hz, 1, NH), 8.22 és 7.32 (mindkét s, 1 mindegyik, 1 benzimidazol CH), 5.28 (d, J=5.6 Hz, 1, OH), 4.77 (d, J= 3.9 Hz, 1 OH), 4.45 (t, J=4.9 Hz, 1, CH₂OH), 4.1-3.9 (m, 3, 2 OCH és NCH), 3.6-3.5 és 3.45-3.35 (mindkét m részlegesen átfedő H₂O, 2, CH₂O), 2.45-2.25 (m, 1, CH), 2.1-3.9 (m, 1, CH), 1.35-1.25 (m, 1, CH);

MS (CI): 337(M+1); $[\alpha]_{589}^{20} -15.6^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} -13.2^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} -4.00^\circ$ (c=0.250, metanol).

Elemanalízis eredmények a $C_{12}H_{14}N_2Cl_2O_5$ összegképletre:

számított: C, 42.75; H, 4.19; N, 8.31; Cl, 21.03;

talált: C, 42.87; H, 4.15; N, 8.30; Cl, 21.14;

8-10%-os metanol-kloroform eleggyel való eluálás után 2,9 g fehér szilárd anyagot kapunk, amelynek 1H -NMR értéke azt mutatja, hogy a két izomerek körülbelül 1:1 arányú keveréke.

Az eluálást 10-20%-os kloroform eleggyel a kapott frakciók még további (1S,2R,3R,5R)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-

-diolt tartalmaznak, amelyet 90%-os alkoholból átkristályosítva 2,23 g fehér port kapunk, így ennek az izomernek a teljes kitermelése 43%.

20. Példa

(1S,2R,3R,5R)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetát

3,75 g (11,1 mmol) (1S,4R)-[4-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-2-ciklopentén-1-il]-metanolt a 12. példában ismertetettek szerint piridin-ecetsav-anhidrid elegyben acilezünk. A nyers terméket szilikagél oszlopról eluáljuk 2%-os metanol-kloroform eleggyel és etil-acetátból átkristályosítva 5,13 g (100%) (1S,2R,3R,5R)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot kapunk. Az NMR adatok azonosak az 1. példa szerinti vegyületével. Egy mintát etil-acetát-hexán elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet, melynek olvadáspontja 128-130°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) és MS (CI) azonos az 1. példában megadottal:

$[\alpha]_{589}^{20} -95.8^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} -107^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} -165^\circ$ (c=0.259, metanol).

Elemanalízis eredmények a C₁₈H₂₀N₂Cl₂O₈ összegképletre:

számított: C, 46.67; H, 4.35; N, 6.05; Cl, 15.31;

talált: C, 46.74; H, 4.36; N, 5.96; Cl, 15.38.

21. Példa

(1S,2R,3R,5R)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetát

4,42 g (9,97 mmol) (1S,2R,3R,5R)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot a 2. példában ismertetettek szerint a cím szerinti vegyületté alakítunk. A nyers terméket szilikagélen kromatografáljuk 5%-os metanol-kloroform eleggyel eluálva és az oldószerek elpárologtatása



után 4,0 g (90%) (1S,2R,3R,5R)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot kapunk szilárd hab formájában, etanolból átkristályosítva.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) és MS (CI) azonos a 2. példa racemátjával;

$[\alpha]_{589}^{20}$ -25.5°, $[\alpha]_{578}^{20}$ -26.7°, $[\alpha]_{546}^{20}$ -30.6° (c=0.255, metanol).

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{O}_6$ összegképletre:

számított: C, 512.49; H, 4.55; N, 6.32; Cl, 16.00;

talált: C, 51.33; H, 4.58; N, 16.27; Cl, 15.90.

22. Példa

(1S,2R,3R,5R)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

0,96 g (2,17 mmol) (1S,2R,3R,5R)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot és 0,230 g (2,17 mmol) nátrium-karbonátot 3 ml víz, 15 ml etanol és 15 ml metanol elegyében környezeti hőmérsékleten 24 órán át keverünk. A pH-t 7 értékre állítjuk be ecetsavval és az illékony anyagokat vákuumban elpárologtatjuk. A maradék szilárd anyagot 25 ml vízben iszaposítjuk és szűrjük. 2:1 arányú etanol-metanol elegyből újra feloldva 408 mg (60%) (1S,2R,3R,5R)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diolt kapunk fehér por formájában, melynek olvadáspontja 222-225°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.49, 8.09 és 7.96 (mindegyik s, 1 mindegyik, 3 benzimidazol CH), 5.04 (d, J=7.0 Hz, 1, OH), 4.87 (t, J=5.1 Hz, 1, CH_2OH), 4.8-4.6 (m, átfedő d 4.76-nál, J=4.3 Hz, 2, NCH és OH), 4.25-4.10 (m, 1, OCH), 3.9-3.8 (m, 1, OCH), 3.6-3.45 (m, 2, CH_2O), 2.45-2.25 (m, 1, CH), 2.2-2.0 (m, 1, CH), 1.85-1.65 (m, 1, CH);

MS (CI): 317 (M+1); $[\alpha]_{589}^{20}$ -12.2°, $[\alpha]_{578}^{20}$ -12.9°, $[\alpha]_{546}^{20}$ -14.1° (c=0.255, metanol).

Elemanalízis eredmények a C₁₃H₁₄N₂Cl₂O₃ összegképletre:

számított: C, 49.23; H, 4.45; N, 8.83; Cl, 22.36;

talált: C, 49.25; H, 4.47; N, 8.83; Cl, 22.46.

23. Példa

(1S,2R,3R,5R)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroximetil)-1,2-ciklopentán-diol

2,00 g (4,51 mmol) (1S,2R,3R,5R)-3-(acetoximetil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot 9 ml száraz N,N-dimetilformamidban feloldunk és 90°C hőmérsékletre melegítjük. Ezt követően 1,62 g (9,02 mmol) N-bróm-szukcinimidet adunk hozzá 4 részletben, 5 órán keresztül. Ezután az illékony anyagokat vákuumban bepároljuk, a maradékot szilicagélen kromatografáljuk és a terméket 3-50%-os etil-acetát-hexán eleggyel eluálva 1,00 g (43%) sárga üveges anyagot kapunk. Az ¹H-NMR (DMSO-d₆) érték azonos a szerkezettel. Ezt a mintát 203 mg (1,9 mmol) nátrium-karbonáttal 3 ml víz, 15 ml etanol és 15 ml metanol elegyében környezeti hőmérsékleten 5 órán át keverjük. A pH-t 1 értékre állítjuk ecetsavval. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot vízzel triturálva fehér port kapunk, amelyet kromatografálunk. Szilikagéles oszlopon 10-12%-os metanol-kloroform eleggyel eluálva 1:1 arányú etanol-metanol elegyből kristályosítva 410 mg (54%) (1S,2R,3R,5R)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroximetil)-1,2-ciklopentán-diolt kapunk fehér por formájában, melynek olvadáspontja 212-215°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) és MS azonos a 4. példa racemátjával: $[\alpha]^{20}_{589}$ -31.2°, $[\alpha]^{20}_{578}$ -32.3°, $[\alpha]^{20}_{546}$ -37.3° ($c=0.260$, metanol).

Elemenálízis eredmények a $\text{C}_{13}\text{H}_13\text{N}_2\text{BrCl}_2\text{O}_3$ összegképletre:

számított: C, 39.43; H, 3.31; N, 7.07; teljes halogén Cl-ként 26.86;

talált: C, 39.62; H, 3.37; N, 7.02; teljes halogén Cl-ként 26.75.

24. Példa

(1S,2R,3R,5R)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

500 mg (0,958 mmol) (1S,2R,3R,5R)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot 7,5 ml 2:1 arányú víz-etanol elegyben forralunk visszafolyató hűtő alatt 0,66 ml (9,6 mmol) ciklopropil-amin kíséretében, nitrogén atmoszférában, 18 órán keresztül. A reakció végbemenetelét vékonyrétegekromatográfiával követve (szilikagél, 10%-os metanol-kloroform elegy) látjuk a teljes átalakulást a kiindulási anyag R_f értékénél kisebb R_f értékű folt formájában. Ezt követően 0,96 ml 1n nátrium-hidroxidot adunk az elegyhez és az illékony anyagokat elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfáljuk. A cím szerinti vegyületet 10%-os metanol-kloroform eleggyel eluáljuk és 5 ml 2:1 arányú víz-etanol elegyből át-kristályosítva 207 mg (59%) fehéres színű port kapunk, melynek olvadáspontja 116-118°C (bomlás).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) és MS azonos a 74. példa racemátjával:

$[\alpha]^{20}_{589}$ -12.2°, $[\alpha]^{20}_{578}$ -12.5°, $[\alpha]^{20}_{546}$ -13.5° ($c=0.312$, metanol).

Elemenálízis eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{C}_{12}\text{O}_3$ összegképletre:

számított: C, 51.63; H, 5.15; N, 11.29; Cl, 19.05;

talált: C, 51.37; H, 5.10; N, 11.16; Cl, 19.25.

25. Példa

(1R,4S)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol

40,00 g (0,315 mmol) (-)-(1S,4R)-4-amino-2-ciklopentén-1-karbonsav (Chiroscience Ltd., Cambridge, England) 300 ml száraz tetrahidrofuránban készült keverékét jeges fürdőn keverjük, miközben 485 ml 1M lítium-alumínium-hidridet adunk hozzá tetrahidrofuránban 1,5 óra alatt. A beadagolás alatt a hőmérséklet nem emelkedhet 0°C fölé. Az elegyet környezeti hőmérsékleten tartjuk, majd 1 órán keresztül forraljuk visszafolyató hűtő alatt és 2,5 órán át folytatjuk a visszafolyató hűtő alatti forralást. Ezt követően az elegyet hagyjuk lehűlni környezeti hőmérsékletre és 89,6 g nátrium-fluoridot adunk hozzá, a keverést még további 1/2 órán át folytatjuk. Az elegyet jeges fürdőn lehűtjük és lassan 23 ml vizet adunk hozzá. A keverést még további 1/2 órán keresztül folytatjuk. A csapadékot szűrjük és 2x300 ml 40%-os metanol-tetrahidrofurán eleggyel extraháljuk. A szűrlet mosófolyadékot vákuumban bepároljuk színtelen olajig, amely levegőn gyorsan megsötétül és rögtön felhasználjuk (16. példa). Egy mintát környezeti hőmérsékleten 0,2 Hgmm nyomáson megszáritva világossárga olajat kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) azonos a 22. példa enantiomerjével, d: 5.67 (m, 2, CH=CH), 3.8-3.7 (m, 1, CHN), 3.32 (d, J=6.0 Hz, átfedve széles D₂O kicserélhető csúccsal, amely 3.18-nál központos, CH₂O, OH, NH₂ és H₂O oldószerben), 2.68-2.56 (m, 1, H-1), 2.28-2.18 (m, 1, 1/2 CH₂), 1.08-0.98 (m, 1, 1/2 CH₂);

MS (CI): 114(M+1); [α]²⁰₅₈₉-55.0°, [α]²⁰₅₇₈-58.3°, [α]²⁰₅₄₆-67.4°, [α]²⁰₄₃₆+119° (c=0.242, metanol).



Elemenálízis eredmények a $C_6H_7NO \cdot 0.31 H_2O$ összegképletre:

számított: C, 60.69; H, 9.86; N, 11.80;

talált: C, 61.12; H, 9.79; N, 11.38.

26. Példa

(1R,4S)-[4-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-2-ciklopentén-1-il]-metanol

A 25. példa szerint kapott szűrlet mosófolyadékot bepároljuk és 400 ml terc-butanolt adunk a kapott olajhoz. Ezt az oldatot használjuk a 10. példában ismertetett módszer szerinti 1,2,4-triklór-5-nitro-benzollal történő kondenzációhoz (Aldrich, 71,3 g, 0,315 mol, 97%). Az illékony anyagokat vákuumban elpárologtatva a reakcióelegyet szilikagélen kromatografáljuk 1:1 arányú hexán-etil-acetát eleggyel és etil-acetáttal eluálva. A nyers terméket szilikagélen újra kromatografáljuk 4-6%-os metanol-kloroform eleggyel eluálva. Az egyesített termék tartalmú frakciók 53 g vöröses szilárd anyagot eredményeznek az oldószerek bepárlása után. Ezt a szilárd anyagot etil-acetát/hexánból újra átkristályosítva 34.5 g (36%) (1R,4S)-[4-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-2-ciklopentén-1-il]-metanolt kapunk (-)-(1S,4R)-4-amino-2-ciklopentén-1-karbonsavból, melynek olvadáspontja 95-97°C.

1H -NMR (DMSO- d_6) és MS (CI) azonos a 18. példa enantiomerjével;

$[\alpha]_{589}^{20} -195^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} -217^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} -326^\circ$ (c=0.350, metanol).

Elemenálízis eredmények a $C_{12}H_{12}N_2Cl_2O_3$ összegképletre:

számított: C, 47.55; H, 3.99; N, 9.24; Cl, 23.39;

talált: C, 47.56; H, 4.01; N, 9.25; Cl, 23.30.

Folytatva az oszlop eluálását még további 18,0 g (19%) sárga port kapunk, melynek 1H -NMR értéke azt mutatja, hogy azonos a cím szerinti vegyü-



lettel, kb. 15% (1R,4S)-[4-(2,5-diklór-4-nitro-anilino)-2-ciklopentén-1-il]-metanollal szennyezve.

27. Példa

(1R,2S,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetát és (1S,2R,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetát

17,00 g (56,1 mmol) (1R,4S)-[4-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-2-ciklopentén-1-il]-metanolt hidroxilezünk és a triolok keverékét a 16. példában ismertetettek szerint acetilezzük. A nyers vöröses olajat izoláljuk acetilezés után és szilikagélen kromatografáljuk és a cím szerinti vegyületek keverékét 2%-os metanol/kloroform eleggyel eluáljuk. Etil-acetát-hexánból való frakcionált kristályosítással 12,78 g (49%) (1R,2S,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot kapunk sárga tús kristályok formájában, melynek olvadáspontja 127-128°C.

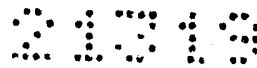
¹H-NMR (DMSO-d₆) és MS (CI) azonos az 1. példa racemátjával és az 55. példa enantiomerjével: $[\alpha]^{20}_{589} -106^\circ$, $[\alpha]^{20}_{578} -119^\circ$, $[\alpha]^{20}_{546} -184^\circ$ (c=0.275, metanol).

Elemenálízis eredmények a C₁₈H₂₀N₂Cl₂O₈ összegképletre:

számított: C, 46.67; H, 4.35; N, 6.05; Cl, 15.31;

talált: C, 46.74; H, 4.40; N, 6.09; Cl, 15.22.

Az anyalúg frakcionált kristályosítását etilacetát-hexánból tovább folytatva 2,45 g (10%) (1S,2R,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot kapunk narancsszínű kristályok formájában, melynek olvadáspontja 122-124°C;



Az egyesített anyalúgok bepárlásával még további 9,50 g (40%) anyagot kapunk, amely $^1\text{H-NMR}$ adatok tanulsága szerint körülbelül 1:1 arányú keveréke a cím szerinti vegyületeknek.

28. Példa

(1R,2S,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetát

A 2. példában ismertetettek szerint az (1R,2S,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot átalakítjuk a cím szerinti vegyületté. A nyers terméket hangyasavas kezelés után szilikagélen kromatografáljuk 10%-os etil-acetát-hexán eleggyel eluálva. A termék tartalmú frakciókat bepárolva és etil-acetátból átkristályosítva 1,85 g (95%) (1R,2S,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetát marad vissza fehér szilárd hab formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) és MS (CI) eredmények azonosak a 2. példában ismertetett racemátjával és az 56. példában ismertetett enantiomer eredményeivel:

$[\alpha]_{589}^{20} -25.5^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} -27^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} -31.3^\circ$ ($c=0.333$, metanol).

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{O}_6 \cdot 0.1 \text{ EtOAc}$ összegképletre:

számított: C, 51.54; H, 4.65; N, 6.20; Cl, 15.68;

talált: C, 51.29; H, 4.69; N, 6.19; Cl, 15.91.

29. Példa

(1S,2R,3S,5S)-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol és (1R,2S,3S,5S)-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

430 g (9,28 mmol) kb. 1:1 arányú (1R,2S,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetát és (1S,2R,3S,5S)-3-(acetoxi-

-metil)-5-(4,5-diklór-2-nitro-anilino)-1,2-ciklopentán-diil diacetát keveréket 97 mg nátrium-karbonáttal dezacetilezünk 100 ml 1:1:1 arányú víz-etanol-metanol elegyben, környezeti hőmérsékleten 24 órán át. A pH-t 7 értékre állítjuk be ecetsavval és az illékony anyagokat vákuumban elpárologtatjuk. A kapott szilárd anyagot metanollal extraháljuk. A metanos szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradék szilárd anyagot 55 ml etanol és 20 ml víz elegyében feloldjuk, a pH-t 5-6 értékre állítjuk kénsavval és az elegyet 5,18 g vaspor (325 szitasűrűség, 99,9%, Aldrich, 93 mekv.) és 1,30 g vas(II)-szulfát-heptahidrát (Aldrich, 98%, 4,58 mekv.) kíséretében visszafolyató hűtő alatt 4 órán keresztül forraljuk. Ezt követően a szilárd anyagokat kiszűrjük és az etanos szűrlet-mosófolyadékot olajig koncentrálnak. Ezután 55 ml trietil-orto-formiátot és 0,05 ml metánszulfonsavat adunk az olajhoz és a kapott oldatot környezeti hőmérsékleten 18 órán át keverjük. Vákuumban való bepárlással egy olajos maradékot kapunk, amelyet 50 ml 1n sósav és 5 ml dioxán elegyben újra feloldunk. 2,5 óra elteltével a pH-t 7 értékre állítjuk 1n nátrium-hid-roxiddal és az illékony anyagokat vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk. 10-12%-os metanol-kloroform eleggyel eluálva frakciókat kapunk, amelyek az (1S,2R,3S,5S)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroximetil)-1,2-ciklopentán-diolt tartalmazzák, ezt fehér kristályok formájában izoláljuk etil-acetát-hexán elegyből való átkristályosítással. Termelés: 540 mg, 18%. Olvadáspont: 201-201°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.42, 8.07 és 7.92 (minden s, 1 mindegyik, 3 benzimidazol CH), 5.1-4.8 (m, átfedő δ 5.02-nél, $J=5.7$ Hz és 4.93-nál, $J=3.9$ Hz, teljes 3, NCH és 2 OH), 4.54 (t, $J=4.8$ Hz, 1, OH), 4.2-4.0 (m, 2, 2OCH), 3.75-3.45 (m, 2, OCH $_2$), 2.4-1.9 (m, 3, CH $_2$ és CH);

MS (CI): 317 (M+1); $[\alpha]_{589}^{20}$ -61.4°, $[\alpha]_{578}^{20}$ -63.1°, $[\alpha]_{546}^{20}$ -72.9° (c=0.350, metanol).

Elemenálízis eredmények a $C_{13}H_{14}N_2Cl_2O_3$ összegképletre:

számított: C, 49.23; H, 4.45; N, 8.83; Cl, 22.36;

talált: C, 49.20; H, 4.45; N, 8.78; Cl, 22.37.

Az oszlop eluálását 15-20%-os metanol-kloroform eleggyel folytatva olyan frakciókat kapunk, amely a cím szerinti vegyületeket keveréket tartalmazza, ezt követően olyan frakciókat kapunk, amelyek csak az (1R,2S,3S,5S)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diolt tartalmazza, ezt 10%-os metanol-etil-acetát elegyből való átkristályosítás után fehér kristályok formájában izoláljuk. Termelés: 605 mg, 21%. Olvadáspont: 221-222°C.

1H -NMR (DMSO- d_6) és MS (CI): 317(M+1); $[\alpha]_{589}^{20}$ -14.5°, $[\alpha]_{578}^{20}$ -15.2°, $[\alpha]_{546}^{20}$ -16.9° (c=0.290, metanol).

Elemenálízis eredmények a $C_{13}H_{14}N_2Cl_2O_3$ összegképletre:

számított: C, 49.23; H, 4.45; N, 8.83; Cl, 22.36;

talált: C, 49.29, H, 4.46; N, 8.87; Cl, 22.26.

30. Példa

(1R,2S,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil-diacetát

1,40 g (2,94 mmol) (1R,2S,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot a 3. példában ismertetettek szerint brómozunk. Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. A kapott nyers terméket 20-30% hexán-etil-acetátos oldattal eluáljuk szintelen olaj formájában. Az olaj kloroform-

mos oldatát vízzel mossuk a szukcinimid szennyezés eltávolítása céljából. A kloroformos oldatot nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk, így megkapjuk a cím szerinti vegyületet etanolból átkristályosítva fehér, szilárd anyag formájában.

Az $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) és MS (CI) értékek azonosak a 3. példában ismertetett racemát értékeivel.

$[\alpha]_{589}^{20} +43.8^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} +45.2^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} 52.2^\circ$ ($c=0.345$, metanol).

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{BrCl}_2\text{O}_6 \cdot 0.05 \text{ EtOH}$ összegképletre:

számított: C, 43.74; H, 3.71; N, 5.34; összes halogén Cl-ként 20.28;

talált: C, 43.74; H, 3.69; N, 5.35; összes halogén Cl-ként 20.41.

31. Példa

(1R,2S,3S,5S)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

660 mg (1,26 mmol) (1R,2S,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diol diacetátot a 4. példában ismertetettek szerint dezacetilezünk, így 1:1 arányú etanol-metanol elegyből való lepárlás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér por formájában. Termelés 415 mg (83%); olvadáspont: 213-216°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) és MS (CI) értékek azonosak a 4. példában ismertetett racemát értékeivel.

$[\alpha]_{589}^{20} +35.9^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} +36.8^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} +42.1^\circ$ ($c=0.340$, metanol).

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{BrCl}_2\text{O}_3$ összegképletre:

számított: C, 39.43; H, 3.31; N, 7.07; összes halogén Cl-ként, 26.86;

talált: C, 39.48; H, 3.29; N, 7.00; összes halogén Cl-ként, 26.90.

32. Példa

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

500 mg (0,958 mmol) (1R,2S,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diol diacetátot 7,5 ml 2:1 arányú víz-etanol elegyben forralunk visszafolyatós hűtő alatt 0,66 ml (9,6 mmol, frissen nyitott ampulla) ciklopropil-amin jelenlétében, nitrogén atmoszférában, 18 órán át. A reakciót vékonyrétegekromatográfiával követve (szilikagél, 10%-os metanol-kloroform elegy) láthatjuk a teljes átalakulást, amelyet a kiindulási anyag R_f értékénél kisebb R_f értékű folt jelez. Ezt követően 0,96 ml 1n nátrium-hidroxid oldatot adunk az elegyhez és bepároljuk az illékony anyagokat. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk gyors folyadékkromatográfiával. A cím szerinti vegyületet színtelen üvegszerű anyag formájában 10%-os metanol-kloroform eleggyel eluálva kapjuk meg 5 ml 2:1 arányú víz-etanol elegyből átkristályosítva fehér port formájában. Termelés 170 mg (48%); olvadáspont 219-220°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.64 és 7.46 (mindkét s, 2, aromás CH), 7.11 (m, 1, NH), 5.11 (t, $J = 4.3$ Hz, 1, OH), 4.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1, OH), 4.67 (d, $J = 3.7$ Hz, 1, OH), 4.65-4.30 (m, 2, OCH és NCH), 3.85-3.75 (m, 1, OCH), 3.7-3.4 (m, 2, OCH₂), 2.85-2.70 (m, 1, a ciklopropil NCH-ja), 2.15-1.80 (m, 3, a ciklopentán CH₂ és CH-ja), 0.80-0.50 (m, 4, a ciklopropil 2 CH₂-ja);

MS (CI): 372(M+1);

$[\alpha]_{589}^{20} +13.4^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} +15.5^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} +16.9^\circ$ (c=0.277, metanol). (Lásd a 26-28. és a 30. példákat).

Elemenálízis eredmények a $C_{16}H_{19}N_3Cl_2O_3$ összegképletre:

számított: C, 51.63; H, 5.15; N, 11.29; Cl, 19.05;

talált: C, 51.36; H, 5.06; N, 11.25; Cl, 19.16.

33. Példa

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

1,00 g (1,92 mmol) (1R,2S,3S,5S)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diol diacetátot 10 ml etanolban forralunk visszafolyató hűtő alatt 1,6 ml izopropil-amin (Fluka) jelenlétében, nitrogén atmoszférában, 24 órán át. Ezt követően 0,8 ml további izopropil-amint adunk az elegyhez és a visszafolyató hűtő alatti forralást még további 4 órán át folytatjuk. Ezután az illékony anyagokat elpárologtatjuk, a maradékot újra feloldjuk etanolban és 1,90 ml 1n nátrium-hidroxidot adunk hozzá, majd az illékony anyagokat újra elpárologtatjuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet 10%-os etanol-etil-acetát oldattal eluáljuk, így szintelen üvegszerű anyagot kapunk. Egy etanolos oldat bepárlása után megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehéres szilárd hab formájában. Termelés 360 mg (46%). Ezt a mintát 95% víz, 5% metanol eleggyel triturálva megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér por formájában, melynek olvadáspontja 137-138°C. Termelés 96%.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.60 és 7.39 (mindkét s, 2, aromás CH). 6.64 (d, J = 7.4 Hz, 1, NH), 5.14 (t, J = 4.3 Hz, 1, OH), 4.81 (d, J = 7.3 Hz, 1, OH), 4.70 (d, J = 3.5 Hz, 1, OH), 4.70-4.50 (m, 1, NCH), 4.50-4.30 (m, 1, OCH), 4.10-4.00 (m, 1, NCH ciklopropil-amino), 3.9-3.75 (m, 1, OCH), 3.70-3.50 (m, 2, OCH₂), 2.20-1.80 (m, 3, a ciklopentán CH₂ és CH-ja), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6.2 CH₃);

MS (CI): 374(M+1);

$[\alpha]_{589}^{20} -3.72^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} -2.60^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} -2.23^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} -51.7^\circ$ (c=0.269, metanol).

(Lásd a 16-18. és a 20. példákat).

Elemanalízis eredmények a $C_{16}H_{21}N_3Cl_2O_3 \cdot 1.3 H_2O$ összegképletre:

számított: C, 48.32; H, 5.98; N, 10.57; Cl, 17.83;

talált: C, 48.08; H, 5.91; N, 10.41; Cl, 18.13.

34. Példa

(\pm) -(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-(5,6-diklór-2-amino-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

750 mg (1,44 mmol) (\pm) -(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diol diacetátot 10 ml etanolban feloldunk és 0,41 ml (55%, 7,2 mmol) hidrazin-hidrátot adunk hozzá, majd az oldatot 2 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Ezt követően az illékony anyagokat elpárologtatjuk és a maradék fehér szilárd anyagot etanol-víz elegyben újra feloldjuk és Raney nikkelt jelenlétében 20 ml metoxi-etanolban 30 percen keresztül keverjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet enyhén meglúgosítjuk vizes nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával, az acetát csoportok eltávolítását teljessé téve ilyen módon. Az oldatot semlegesítjük és az illékony anyagokat elpárologtatjuk. A kapott szilárd anyagot etanol-víz elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet halvány rózsaszín szilárd anyag formájában. Termelés 97 mg (20%). Olvadáspont 283-284°C bomlással.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.61 és 7.30 (mindkét s, 2, aromás CH), 6.65 (br s, 2, NH_2), 5.07 (t, J = 4.3 Hz, 1, OH), 4.80 (d, J = 7.0 Hz, 1, OH), 4.66 (d, J = 3.7 Hz, 1, OH), 4.65-4.50 (m, 1, NCH), 4.45-4.30 (m, 1, OCH), 3.90-4.80 (m, 1,

OCH), 3.70.3.40 (két m, 2, OCH₂), 2.20-1.80 (m, 3, a ciklopentán CH₂ és CH-ja);

MS (CI): 332 (M+1). (Lásd az 1-3. példákat).

Elemanalízis eredmények a C₁₃H₁₅N₃Cl₂O₃ összegképletre:

számított: C, 47.01; H, 4.55; N, 12.65; Cl, 21.35;

talált: C, 46.72; H, 4.60; N, 12.46; Cl, 21.08.

35. Példa

(±)-(1R*,2S*,4S*)-2-(2-ciklopropil-amino-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-4-(hidroxi-metil)-ciklopentán-diol

500 mg (1,50 mmol) (±)-(1R*,2R*,4S*)-4-(acetoxi-metil)-2-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-ciklopentil-acetátot 0,73 ml ciklopropil-aminnal reagáltatunk a 32. példában ismertetett módon. A kapott nyers terméket szilikagélen kromatografáljuk és a cím szerinti vegyületet 5%-os metanol-etil-acetát eleggyel eluáljuk szintelen üvegszerű anyag formájában, amelyet etil-acetát-hexán elegyből fehér por formájában megszilárdulva kapunk meg. Termelés 180 mg (48%); olvadáspont: 251-253°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.54 és 7.45 (mindkét s, 2, aromás CH), 5.04 (d, J = 5.1 Hz, 1, OH), 4.97 (t, J = 4.7 Hz, 1, OH), 4.60-4.50 és 4.50-4.30 (mindkét m, 1 mindegyik, NCH és OCH), 3.50 (m, 2, OCH₂), 2.80 (m, 1, CH), 2.35-2.10 (m, 1, CH), 2.05-1.80 (m, 3, a ciklopentán CH₂ és CH-ja), 1.80-1.60 (m, 1, CH), 0.80-0.50 (1 m, 4, a ciklopropil-2CH₂-je);

MS (CI): 356 (M+1). (Lásd az 5-7. példákat).

Elemanalízis eredmények a C₁₆H₁₉N₃Cl₂O₂ összegképletre:

számított: C, 53.97; H, 5.34; N, 11.80; Cl, 19.91;

talált: C, 53.72; H, 5.42; N, 11.52; Cl, 19.64.

36. Példa

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklobutil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

500 mg (0,958 mmol) (±)-(1R*,2S*,3S*,5S+)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot 7 ml abszolút etanolban feloldunk és 0,41 ml (4,8 mmol) ciklobutil-amint adunk hozzá. Az oldatot nitrogén atmoszférában 18 órán át forraljuk visszafolyatú hűtő alatt. Ezt követően az illékony anyagokat elpárologtatjuk és a kapott maradékot metanolban félig telített ammóniával 0°C hőmérsékleten (20 ml) 18 órán át keverjük. Ezután az illékony anyagokat vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot etanol-víz elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 250°C, bomlással.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.61 és 7.38 (mindkét s, 1 mindegyik, aromás CH), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1, NH), 5.15 (t, J = 3.9 Hz, 1, OH), 4.81 (d, J = 7.3 Hz, 1, OH), 4.71-4.45 (m, átfedő 4.71-nél, J = 3.5 Hz, teljes 2, OH és NCH). 4.40-4.30 (m, 2, OCH és NCH), 3.82-3.80 (m, 1, OCH), 3.72-3.42 (mindtét m, 1 mindegyik, OCH₂), 2.32-1.67 (három m, 4CH₂ és CH);

MS (CI): 386 (M+1). (Lásd 5-7. példákat)

Elemanalízis eredmények a C₁₇H₂₁N₃Cl₂O₃·0.15 H₂O·0.05 C₂H₅OH összegképletre:

számított: C, 52.49; H, 5.56; N, 10.74; Cl, 18.12;

talált: C, 52.34; H, 5.47; N, 10.52; Cl, 17.99.

37. Példa

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidínil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxil-metil)-1,2-ciklopentán-diol

500 mg (0,958 mmol) (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxil-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot 7 ml etanolban feloldunk, majd 250 mg (Aldrich, 4,4 mmol, 98%) azetidint adunk hozzá és a oldatot nitrogén atmoszférában 48 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. A lehűtött oldathoz 20 ml 0°C hőmérsékleten telített metanolos ammóniát adunk és ezt az oldatot még további 18 órán át keverjük. Ezt követően az illékony anyagokat elpárologtatjuk, a maradékot 10 ml etanolban újra feloldjuk és 0,96 ml 1n nátrium-hidroxidot adunk hozzá. Az illékony anyagokat elpárologtatjuk és a kapott szilárd anyagot 3 ml vízzel trituráljuk és szűrjük. A kapott szilárd anyag acetónitril-metanol elegybel való újr feloldása után a cím szerinti vegyületet 146 mg (41%) fehér por formájában kapjuk meg, melynek olvadáspontja 121-122°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.78 és 7.53 (mindkét s, 1 mindegyik, 2 aromás CH), 5.05 (t, J = 4.3 Hz, 1, OH), 4.91 (d, J = 5.3 Hz, 1, OH), 4.59 (d, J = 3.7 Hz, 1, OH), 4.45-4.40 (m, 2, OCH és NCH), 4.25-4.15 (m, 4, 2 CH₂N), 3,82-3.79 (m, 1, OCH), 3.66-3.43 (mindkét m, 1 mindegyik, OCH₂), 2.40-2.32 (m, 2, CH₂), 2.03-1.95 (m, 3, CH₂ és NCH);

MS (CI): (M+1) (lásd a 8-10. példákat).

Elemanalízis eredmények a C₁₆H₁₉N₃Cl₂O₃ összegképletre:

számított: C, 51.63; H, 5.14; N, 11.29; Cl, 19.05;

talált: C, 51.45; H, 5.10; N, 11.27; Cl, 18.96.

38. Példa

(±)-(1R*,3S*,3R*,5R*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

1,00 g (1,87 mmol) 39. példa szerinti (±)-(1R*,2S*,3R*,5R*)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil acetátot 1,7 ml (Aldrich, 24 mmol) ciklopropil-amint és 10 ml abszolút etanolt 48 órán át forralunk visszafolyató hűtő alatt, nitrogén atmoszférában. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és 1,2 ml 1n nátrium-hidroxidot adunk hozzá. Az illékony anyagokat vákuumban elpárologtatjuk és a maradék olajos szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk. 5%-os metanol/etil-acetát eleggyel való eluálás után frakciókat kapunk, amelyek 200 ml fehér port tartalmaznak. 1:1 arányú víz-etanol elegyből való átkristályosítás után (+/-)-(1R*,2S*,3R*,5R*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diolt kapunk fehér kristályok formájában. Termelés 180 mg (40%); olvadáspont >250°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.70 (m, 1, NH), 7.62 és 7.39 (mindkét s, 1 mindegyik, 2 benzimidazol CH), 5.77 (br s, 1, OH), 5.13 (d, J = 5.3 Hz, 1, OH), 4.95-4.80 (m, 1, CHN), 4.48 (t, J = 4.7 Hz, 1, CH₂OH), 4.2-4.0 (m, 2, 2 OCH), 3.7-4.0 (m, 2, OCH₂), 2.9-2.65 (m, 1, OCH), 2.2-1.8 (m, 3, CH₂ és CH);

MS (CI): 372(M+1) (lásd a 10-14. példákat).

Elemanalízis eredmények a C₁₆H₁₉N₃Cl₂O₃ összegképletre:

számított: C, 51.63; H, 5.14; N, 11.29; Cl, 19.05;

talált: C, 51.53; H, 5.18; N, 11.22; Cl, 18.97.

39. példa

(±)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-metil-1,2-ciklopentán-diol

A rész: (±)-(1R*,2R*,3R*,5R*)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

3,00 g (6,77 mmol) a 2. példában előállított (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxi-metil)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot 100 ml metanolban feloldunk. Ezután 100 ml 0°C-on ammóniával telített metanolt adunk hozzá és az oldatot környezeti hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk és a kapott maradékot vízzel összekeverjük és szűrés után megkapjuk a cím szerinti vegyületet borostyánszínű por formájában. Termelés 2,02 g (94%).

B rész: (±)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-jód-1,2-ciklopentán-diol

2,00 g (6,31 mmol) az A részben előállított (±)-(1R*,2R*,3R*,5R*)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diolt 15 ml száraz dimetil-formamidban feloldunk nitrogén atmoszférában, majd jeges fürdőn lehűtjük, miközben 3,27 g (Aldrich, 6,94 mmol), 15 ml száraz dimetil-formamidban feloldott metil-trifenoxi-foszfónium-jodidot adunk hozzá cseppenként, 20 percen át. A keverést jeges fürdőn még további 30 percig folytatjuk, majd környezeti hőmérsékleten 18 óráig. Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. A terméket 2%-os metanol-kloroform eleggyel eluálva az oldószerek elpárologtatása után egy halványsárga port kapunk. Termelés 750 mg (28%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.51, 8.08 és 7.97 (minden s, 1 mindegyik, 3 benzimidazol CH), 5.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 1, OH), 5.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 1, OH), 4.8-4.6 (m, 1, NCH), 4.3-4.2 (m, 1, OCH), 3.8-3.7 (m, 1, OCH), 3.8-3.7 (m, 1, OCH), 3.6-3.4 (m, 2, CH_2I), 2.55-2.40 (m, CH átfedő oldószer), 2.35-2.20 (m, 1, CH), 1.75-1.50 (m, 1, CH).

C rész: (\pm)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-metil-1,2-ciklopentán-diil diacetát

0,73 g (1,71 mmol), a B részben előállított (\pm)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-jód-1,2-ciklopentán-diolt Parr hidrogénező berendezésben 200 ml etanolban, 140 mg 5%-os csontszenes palládium katalizátor és 0,24 ml trietil-amin jelenlétében hidrogéngáz alatt (50 psi nyomás) 7,5 órán át hidrogénezünk. Ezt követően a katalizátort Celiten kiszűrjük és az etanolos szűrletet fehér szilárd anyagig bepároljuk. Ehhez a szilárd anyaghoz 15 ml piridint és 1,3 ml ecetsav-anhidridet adunk. A kapott oldatot környezeti hőmérsékleten 18 órán át keverjük. Az illékony anyagokat elpárologtatjuk és a maradék olajat 50 ml kloroformban feloldjuk. A kloroformos oldatot vizes nátrium-hidrogénkarbonáttal extraháljuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. A kloroform elpárologtatása után visszamarad a cím szerinti vegyület sárga üvegszerű anyag formájában. Termelés 560 mg (85%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.61, 8.15 és 7.97 (minden s, 1 mindegyik, 3 benzimidazol CH), 5.60-5.45 (m, 1, OCH), 5.20-4.95 (m, 2, OCH és NCH), 2.50-2.15 (m, 3, CH_2 és CH), 2.09 és 1.95 (mindkét s, 3 mindegyik, 2 OAc), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 3, CHCH_3).

D rész: (±)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-
-3-metil-1,2-ciklopentán-diil diacetát

550 mg (1,43 mmol) a C részben előállított (±)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-(5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-metil-1,2-ciklopentán-diil diacetátot 15 ml száraz tetrahidrofuránban feloldunk, majd 520 mg (2,97 mmol) N-bróm-szukcinimidet adunk hozzá és a kapott oldatot 10 percen át forraljuk visszafolyató hűtő alatt erőteljes keverés közben. Ezt követően még további 100 mg N-bróm-szukcinimidet adunk hozzá és a visszafolyató hűtő alatti forralást még további 5 percig folytatjuk. Ekkor a reakciót vékonyrétegkromatográfiával követve (szilikagél lemez, 5%-os metanol-kloroform eleggyel eluálva) azt látjuk, hogy a kiindulási anyag átalakult egy kicsit magasabb R_f értékű UV-abszor-beáló foltta. A reakcióelegyet jeges hűtőn való hűtéssel lefojtjuk és 50 ml kloroformmal meghigítjük. Ezt az oldatot vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Bepárlás után sárgás szilárd anyag marad vissza, amelyet szilikagélen kromatografálunk. A cím szerinti vegyületet 5%-os metanos kloroformos eleggyel eluálva és etil-acetáttal triturálva kapjuk meg fehér por formájában. Termelés 460 mg (68%); olvadáspont 235-236°C bomlással.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.38 és 7.97 (mindkét s, 1 mindegyik, 2 benzimidazol CH), 5.75-5.65 (m, 1, OCH), 5.2-5.0 (m, 2, OCH és NCH), 2.11 (s) átfedve 2.2-2.05 (m, teljes 6, OAc CH_2 és CH-val), 1.95 (s, 3, OAc), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3, CHCH_3);

MS (CI): 463 (M+1).

E rész: (±)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-metil-1,2-ciklopentán-diol

350 mg (0,75 mmol), a D részben előállított (±)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-metil-1,2-ciklopentán-diil diacetátot és 0,53 ml ciklopropil-amint (Aldrich) 5 ml metoxi-etanolban forralunk visszafolyató hűtő alatt 5 órán át. Ezt követően 0,75 ml 1n nátrium-hidroxidot adunk a lehűtött reakcióelegyhez és az illékony anyagokat vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. A terméket 5%-os metanol-kloroform eleggyel eluáljuk. Metanol-etil-acetát elegyből való átkristályosítás után (±)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-metil-1,2-ciklopentán-diolt fehér kristályok formájában. Termelés 170 mg (64%); olvadáspont: 231-233°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.48 és 7.39 (mindkét s, 1 mindegyik, 2 benzimidazol CH), 7.10 (m, 1, NH), 4.83 (d, J = 5.9 Hz, 1, OH), 4.74 (d, J = 5.1 Hz, 1, OH), 4.5-4.3 (m, 2, NCH és OCH), 3.7-3.6 (m, 1, OCH), 2.85-2.7 (m, 1, CHNH), 2.1-2.8 (m, 2, CH₂ és CH), 1.7-1.5 (m, 1, CH), 1.16 (d, J = 5.4 Hz, 3, CHCH₃), 0.8-0.5 (m, ciklopropil 4, 2 CH₂);

MS (CI): 356 (M+1) (lásd 1. és 2. példák).

Elemanalízis eredmények a C₁₆H₁₉N₃Cl₂O₂ összegképletre:

számított: C, 53.95; H, 5.38; N, 11.80; Cl, 19.90;

talált: C, 53.75; H, 5.45; N, 11.71; Cl, 19.98.

40. Példa(1R,2S,3S,5S)-5-[2-(terc-butil-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

500 mg (1,26 mmol) (1R,2S,3S,5S)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diolt 20 ml (Aldrich, 98%) terc-butil-aminnal keverünk 1 Parr hidrogénező berendezésben 148°C hőmérsékleten, olajfürdőn, 48 órán át. Ezután a berendezést lehűtjük és a kapott halvány-sárga oldatot 1,2 ml 1n nátrium-hidroxid oldatot tartalmazó etanollal hígítjuk. Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet 10%-os metanol-kloroform eleggyel eluáljuk szintelen olaj formájában. Az olajat abszolút etanolban feloldjuk, olajig koncentrálnak és 3 ml vízzel triturálva (1R,2S,3S,5S)-5-[2-(terc-butil-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diolt kapjuk fehér por formájában. Termelés 303 mg (61%); olvadáspont: 116-150°C hőmérsékleten üvegszerű anyaggá esik össze.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.63 és 7.43 (mindkét s, 2, aromás CH), 6.15 (s, 1, NH), 5.08 (t, J = 4.3 Hz, 1, OH), 4.85 (d, J = 7.4 Hz, 1, OH), 4.71 (d, J = 3.8 Hz, 1, OH), 4.7-4.5 (m, 1, NCH), 4.45-4.3 (m, 1, OCH), 3.80 (m, 1, OCH), 3.7-3.4 (m, 2, OCH₂), 2.2-1.85 (m, 3, CH₂ és ciklopentán CH), 1.47 (s, 9, 3 CH₃);

MS (CI): 388(M+1);

$[\alpha]_{589}^{20} -4.0^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} -4.3^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} -6.0^\circ$, $[\alpha]_{436}^{20} -22.6^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} -82.1^\circ$

(c=0.420, metanol) (lásd a 25-28., 30. és 31. példákat).

Elemanalízis a C₁₇H₂₃N₃Cl₂O₃·0.40 H₂O összegképletre:

számított: C, 51.63; H, 6.07; N, 10.62; Cl, 17.92;

talált: C, 51.50; H, 5.99; N, 10.54; Cl, 17.96.

41. Példa

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[2-(terc-butyl-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

750 mg (1,44 mmol) (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diolt 25 ml terc-butyl-aminban (Aldrich, 28%) egy Parr hidrogénező berendezésben 90°C hőmérsékleten olajfürdőn 6 napon át keverjük. Ezt követően az illékony anyagokat vákuumban bepároljuk és a maradék szilárd anyagot 30 ml etanolban forraljuk visszafolyató hűtő alatt 2 ml (Aldrich, 40%) vizes dimetil-amin oldattal 1 órán át. Ezután az illékony anyagokat elpárologtatjuk és a maradék szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk. 10%-os metanol-etil-acetát eleggyel való eluálás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet szintelen üvegszerű anyag formájában. Vízből való megszilárdítás után (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[2-(terc-butyl-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diolt kapunk fehér por formájában. Termelés 150 mg (26%); olvadáspont: 130-132°C.

Az ¹H-NMR (DMSO-d₆) értékek megegyeznek a 30. példa enantiomerjeivel (lásd 1-4. példák).

Elemanalízis eredmények a C₁₇H₂₃N₃Cl₂O₃·0.65 H₂O·0.07 C₂H₅OH összegképletre:

számított: C, 51.18; H, 5.94; N, 10.47; Cl, 17.63;

talált: C, 51.34; H, 6.06; N, 10.37; Cl, 17.58;

42. Példa

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol

750 mg (1,44 mmol) (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-3-(acetoxi-metil)-5-(2-bróm-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-1,2-ciklopentán-diil diacetátot 10 ml etanolban

forralunk visszafolyató hűtő alatt 1,22 ml izopropil-amin jelenlétében (Aldrich) nitrogén atmoszférában 18 órán át. Ezután még további 1,22 ml izopropil-amint adunk az elegyhez és a visszafolyató hűtő alatti forralást még további 24 órán át folytatjuk. Ezt követően az illékony anyagokat elpárologtatjuk, a maradékot etanolban újra feloldjuk, 1,44 ml 1n nátrium-hidroxidot adunk hozzá és az illékony anyagokat újra elpárologtatjuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet 10%-os metanol-kloroform eleggyel eluáljuk szintelen üvegszerű anyag formájában. Az üvegszerű anyagot etil-acetát-hexánból való újraátkristályosítás után megkapjuk a (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diolt fehér kristályos anyag formájában. Termelés 305 mg (57%); olvadáspont 213-214°C.

Az $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) adatok azonosak a 23. példában ismertetett enantiomer adataival (lásd 1-4. példák).

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_2\text{N}_3\text{Cl}_2\text{O}_3$ összegképletre:

számított: C, 51.35; H, 5.66; N, 11.23; Cl, 18.95;

talált: C, 51.27; H, 5.69; N, 11.17; Cl, 18.88.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületek - ahol
 - R¹ jelentése hidrogénatom, CH₃ vagy CH₂OH csoport;
 - R² jelentése hidrogénatom vagy OH csoport;
 - R³ jelentése hidrogénatom vagy OH csoport, vagy
 - R² és R³ jelentése együtt vegyértékkötés;
 - R⁴ jelentése amino-, ciklopropil-amino-, ciklobutil-amino-, izopropil-amino-, terc-butil-amino- vagy -NR⁸R⁹ általános képletű csoport, ahol R⁸ és R⁹ jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt 4, 5 vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű;
 - R⁵ jelentése hidrogénatom; és
 - R⁶ és R⁷ jelentése klóratom, kizárva a (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxo-metil)-1,2-ciklopentán-diol, azzal a feltétellel, hogy az R¹, R² és R³ csoport közül legalább egy jelentése OH csoport vagy tartalmaz OH csoportot - és gyógyászatilag alkalmazható sóik.
2. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületek, ahol R² jelentése OH csoport.
3. Az 1-2. igénypontok szerinti (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületek, ahol R⁴ jelentése ciklopropil-amino-, izopropil-amino- vagy terc-butil-aminocsoport.
4. A 3. igénypont szerinti (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületek, ahol R⁴ jelentése izopropil-amino- vagy terc-butil-aminocsoport.
5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körébe eső (IA) vagy (IA-1) általános képletű vegyületek - ahol R² jelentése hidrogénatom vagy OH

csoport; R⁴ jelentése amino-, ciklopropil-amino-, izopropil-amino-, terc-butil-amino- vagy NR⁸R⁹ általános képletű csoport, ahol R⁸ és R⁹ jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt 4-, 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű; R⁵ jelentése hidrogénatom; és R⁶ és R⁷ jelentése klóratom, kizárva a (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol - és gyógyászatilag alkalmazható származékai.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek - ahol R⁴ jelentése ciklopropil-amino-, izobutil-amino- vagy terc-butil-aminocsoport; R⁵ jelentése hidrogénatom; és R⁶ és R⁷ jelentése klóratom - és gyógyászatilag alkalmazható származékaik.

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, ahol R⁴ jelentése izopropil-amino- vagy terc-butil-amino-csoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe eső alábbi vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható származékaik:

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-amino-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2R*,4S*)-2-(2-ciklopropil-amino-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-4-(hidroxi-metil)-ciklopentanol;

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklobutil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

- (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidínil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (±)-(1R*,2S*,3R*,5R*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (±)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-metil-1,2-ciklopentán-diol;
- (1R,2S,3S,5S)-5-[2-(terc-butyl-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[2-(terc-butyl-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (1S,2R,3R,5R)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (1S,2R,3R,5R)-5-[2-(terc-butyl-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidínil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidínil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol; és
- (1S,2R,3R,5R)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidínil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol.

9. Kezelési eljárás herpesz vírus fertőzés kezelésére, azzal jellemezve, hogy a páciens valamely 1. igénypont szerinti (I) vagy (I-a) általános képletű vegyület legalább egyikének vagy gyógyászatilag alkalmazható származékának terápiásan hatásos mennyiségével kezeljük.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, ahol a kezelendő herpesz vírus fertőzés citomegalovírus fertőzés.

11. A 9. igénypont szerinti kezelési eljárás, ahol a páciens az alábbi vegyületek valamelyikével vagy gyógyászatilag alkalmazható származékával kezeljük:

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-amino-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2R*,4S*)-2-(2-ciklopropil-amino-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-4-(hidroxi-metil)-ciklopentanol;

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklobutil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2S*,3R*,5R*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-metil-1,2-ciklopentán-diol;

(1R,2S,3S,5S)-5-[2-(terc-butyl-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[2-(terc-butyl-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(1S,2R,3R,5R)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(1S,2R,3R,5R)-5-[2-(terc-butil-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidínil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidínil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol; és

(1S,2R,3R,5R)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidínil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol.

12. Egy vagy több 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása vírusfertőzések, különösen hepatitis B vírus és citomegalovírus okozta fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer előállításában.

13. Gyógyszerkészítmények, amelyek legalább egy, valamely 1. igénypont szerinti (I) vagy (I-1) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható származékát tartalmazzák, legalább egy, gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyag vagy segédanyag mellett.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely az 1. igénypont szerinti vegyületek közül az alábbiak valamelyikét vagy gyógyászatilag alkalmazható származékát tartalmazza:

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

(1R,2S,3S,5S)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;

- (±)-(1R*,2R*,4S*)-2-(2-ciklopropil-amino-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il)-4-(hidroxi-metil)-ciklopentanol;
- (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklobutil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(1-azetidinil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (±)-(1R*,2S*,3R*,5R*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (±)-(1R*,2S*,3R*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(ciklopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-metil-1,2-ciklopentán-diol;
- (1R,2S,3S,5S)-5-[2-(terc-butil-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[2-(terc-butil-amino)-5,6-diklór-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol;
- (±)-(1R*,2S*,3S*,5S*)-5-[5,6-diklór-2-(izopropil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-3-(hidroxi-metil)-1,2-ciklopentán-diol.

15. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) és (I-1) általános képletű vegyületek önmagukban és gyógyászatilag alkalmazható származékaik, vagy tükörképi enantiomerjeikkel együtt történő előállítására, azzal jellemezve, hogy (A) valamely (II) általános képletű vegyületet vagy tökörképenantiomerjét a) az R⁴ helyén hidrogénatomot tartalmazó (IA) vagy (IA-1) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamilyen R⁴CO₂H általános képletű vegyülettel - ahol R⁴ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos perfluor-alkil-csoport - vagy valamilyen R⁴C(OR)₃ általános képletű vegyülettel - ahol R⁴ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport - reagáltatjuk; vagy

b) az R^4 helyén NH_2 csoportot tartalmazó (IA) vagy (IA-1) általános képletű vegyületek előállítására esetén cianogén-bromiddal reagáltatjuk;

(B)

a) valamely (IA) vagy (IA-1) általános képletű vegyületet, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, olyan (IA) vagy (IA-1) általános képletű vegyületté alakítjuk át, ahol R^4 jelentése lehasadó csoport; vagy

b) az R^4 helyén klór-, bróm- vagy jódatomot tartalmazó (IA) vagy (IA-1) általános képletű vegyületet olyan (IA) vagy (IA-1) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol R^4 jelentése amino- vagy $-R^8R^9$ általános képletű szubsztituált aminocsoport, ahol a szubsztituensek jelentése a fenti; vagy

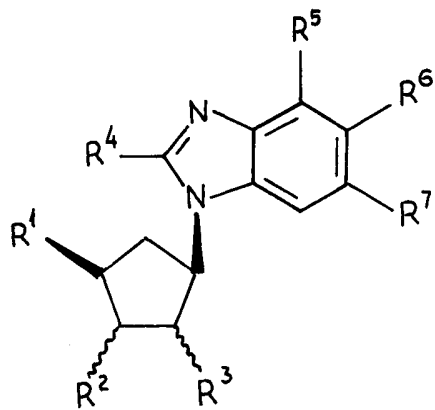
(C) valamely (III) általános képletű vegyületet - ahol R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése a fenti - vagy funkcionális ekvivalensét valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk - ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadott és L jelentése lehasadó csoport - és a kapott, R^4 helyén hidrogénatomot, halogénatomot vagy $-NR^8R^9$ általános képletű csoportot tartalmazó (IA) vagy (IA-1) általános képletű vegyületet kívánt esetben gyógyászatiilag alkalmazható származékává alakítjuk.

A meghatalmazott

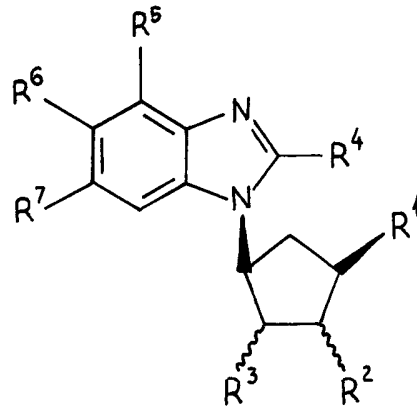

Somlai Mária
 ügyvezető igazgató
 az S.B.C. & K. Nemzetközi Szabadalmi Iroda Kft. részéről
 H-1063 Budapest, Anatóliai út 113.
 Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

NYOMDAPÉLDÁNY

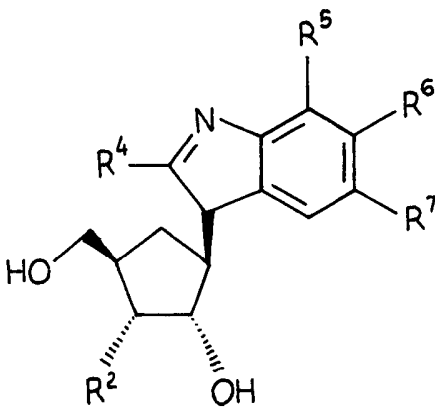
1/2



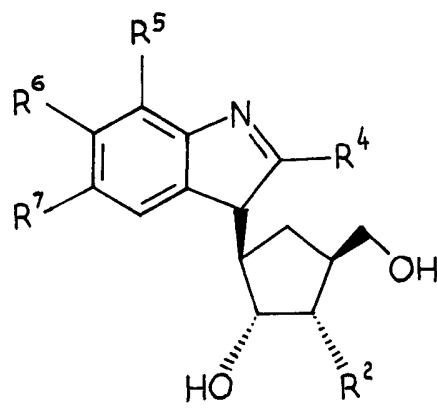
(I)



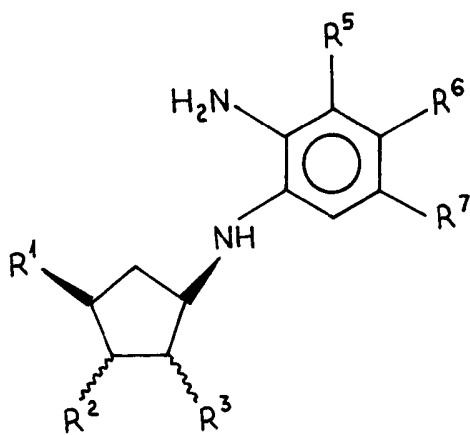
(I-1)



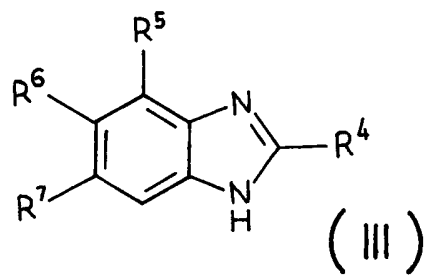
(IA)



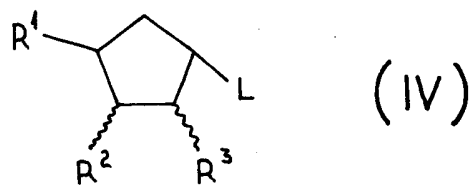
(IA-1)



(II)



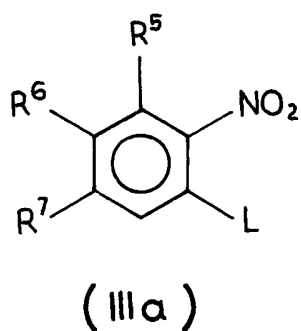
(III)



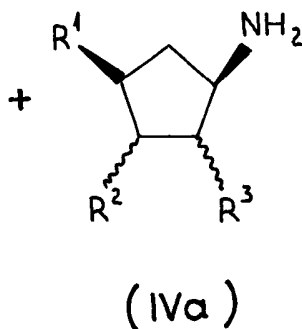
(IV)

NYOMDAFÉLDÁNY

2/2

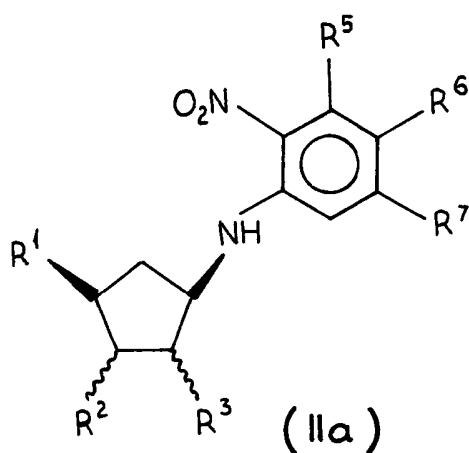
1. reakcióvázlat

ahol L = lehasadó
csoport, így halogénatom,
főként klóratom

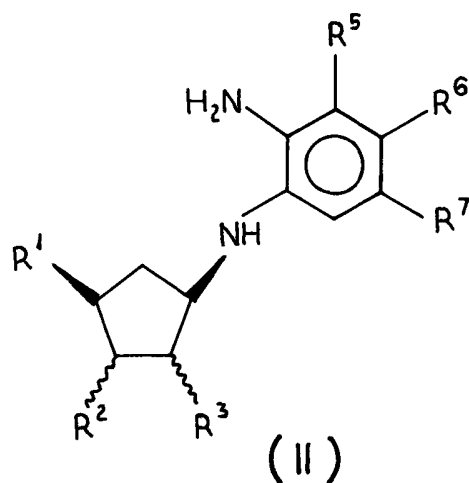


Bázis, így K_2CO_3
vagy
triethyl-amin

Oldószer, így t-butanol,
dioxán, dimetil-
formamid



Redukció, pl. Raney Ni/ H_2



1) R^4CO_2H , hő ($R^4=H$,
alkil, perfluor-alkil)

2) N-halo-sukcinimid
($R^4=$ halogén)

3) cianogén-bromid
($R^4=NH_2$)

(I)