



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 01335
(22) A bejelentés napja: 1994. 10. 20.
(30) Elsőbbségi adatok:
08/155,972 1993. 11. 19. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 94/01194
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/14663

(40) A közzététel napja: 1996. 12. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 06. 28.

(11) Lajstromszám:

220 895 B1

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 307/88

(72) Feltaláló:
Flynn, Gary A., Cincinnati, Ohio (US)

(73) Szabadalmaz:
Merrell Pharmaceutical Inc., Cincinnati,
Ohio (US)

(74) Képvisező:
Somlai Mária, S. B. G. & K. Budapesti Nemzet-
közi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

Eljárás

(S)-1-[2(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-karbonsav-metil-észter előállítására és az eljárás intermedierjei

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (S)-1-[2(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-karbonsav-metil-észter előállítására, oly módon, hogy

(a) ciklohexanont egymás után reagáltatnak szulfuril-kloriddal és valamely alkalmas bázissal, és így módon 2-klór-ciklohex-2-én-1-ont kapnak;

(b) a 2-klór-ciklohex-2-én-1-ont (S)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrol[1,2C][1,3,2]oxaza-borollal és borán-tetrahidrofuran-komplexszel vagy borán-dimetil-szulfid-komplexszel reagáltatják és (R)-2-klór-ciklohex-2-enil-alkoholt kapnak;

(c) az (R)-2-klór-ciklohex-2-enil-alkoholt triklór-acetonitrillel reagáltatják és (E)-2,2,2-triklór-1-(2-klór-ciklohex-2-enil-oxi)-etilidén-amint kapnak;

(d) az (R)-2,2,2-triklór-1-(2-klór-ciklohex-2-enil-oxi)-etilidén-amint melegítve (S)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamidot kapnak;

(e) az (S)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamidot metanollal, etanollal vagy vízzel reagáltatva (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amint kapnak;

(f) az (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amint ftálimido-L-fenil-alanin-származékkal reagáltatva (S)-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot kapnak;

(g) az (S)-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot metanol jelenlétében ózonnal reagáltatva valamely redukzív feldolgozás után N-[1(S)-[(metoxi-karbonil)-5-oxo-pentil]-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot kapnak; és

(h) az N-[1(S)-[(metoxi-karbonil)-5-oxo-pentil]-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot trifluor-ecetsavval reagáltatják.

A találmány tárgya továbbá az (S)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamid, továbbá az (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amin.

HU 220 895 B1

A technika állása

A találmány tárgya új eljárás (S)-1-[2(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-karbonsav-metil-észter előállítására, mely hasznos intermedier a {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav és {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(1-oxo-2(S)-acetil-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav és annak gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, mely vegyületek az enkefalináz és angiotenzin konvertáló enzimek inhibitoraiként használhatók (0,481,522 A1 számú európai szabadalmi bejelentés (publikálva: 1992. április 22-én)). A találmány tárgya továbbá a találmány szerinti vegyületek előállítása során kapott új intermedierek is.

A találmány szerinti eljárás és intermedierek új enantiospecifikus módszerrel teszik lehetővé az (S)-1-[2(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-karbonsav-metil-észter előállítását.

A találmány tárgya

A találmány tárgya új eljárás (S)-1-[2(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-karbonsav-metil-észter előállítására, oly módon, hogy

(a) ciklohexanont egymás után valamely megfelelő klórozószerrel és valamely megfelelő bázissal reagáltatva 2-klór-ciklohex-2-én-1-ont kapunk;

(b) a 2-klór-ciklohex-2-én-1-ont valamely megfelelő királis kiegészítővel és valamely megfelelő redukálószerrel reagáltatva (R)-2-klór-ciklohex-2-enil-alkoholt kapunk;

(c) az (R)-2-klór-ciklohex-2-enil-alkoholt triklór-acetonitrillel reagáltatva (E)-2,2,2-triklór-1-(2-klór-ciklohex-2-enil-oxi)-etilidén-amint kapunk;

(d) az (R)-2,2,2-triklór-1-(2-klór-ciklohex-2-enil-oxi)-etilidén-amint melegítve (S)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamidot kapunk;

(e) az (S)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamidot valamely megfelelő szolvilizáló szerrel reagáltatva (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amint kapunk;

(f) az (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amint ftálimido-L-fenil-alanin-származékkal reagáltatva (S)-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot kapunk;

(g) az (S)-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot metanol jelenlétében ózonnal reagáltatva valamely redukatív feldolgozás után N-[1(S)-(metoxi-karbonil)-5-oxo-pentil-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot kapunk; és

(h) az N-[1(S)-(metoxi-karbonil)-5-oxo-pentil]-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot valamely megfelelő ciklizáló savval reagáltatjuk.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű új intermedier, ahol a képletben R jelentése hidrogén-atom vagy triklór-acetil-csoport.

A találmány részletes leírása

Mint azt a jelen leírásban használtuk

- a „” olyan kötést jelent, amely a lap síkjából előre áll ki;
- a „” olyan kötést jelent, amely a lap síkjából hátrafelé áll ki;
- a „” olyan kötést jelent, amely sztereokémiailag nem jelzett;
- a „gyógyászatilag elfogadható só” kifejezés alatt mind savaddíciós sót, mind bázisaddíciós sót értünk.

A „gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só” alatt a {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav vagy a {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(1-oxo-2(S)-acetil-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav bármely nem toxikus szerves vagy szervetlen sóját értjük vagy ezen vegyületek intermedierjeinek bármely nem toxikus szerves vagy szervetlen sóját. Azoknak a szervetlen savaknak az illusztrálására, amelyek alkalmas sókat képeznek, beleértjük a sósavat, a hidrogén-bromidot, a kénsavat és a foszforsavat és a sav-fémsókat, mint a nátrium-monohidrogén-ortofoszfát és a kálium-hidrogénszulfát. A szerves savak illusztrálására, amellyel a megfelelő sókat képezzük, beleértjük a mono-, di- vagy trikarbonsavakat. Ilyen savak például az ecetsav, a glikolsav, a tejsav, a piroszőlősav, a malonsav, a borostyánkősav, a glutársav, a fumársav, az almasav, a borostyánkősav, a citromsav, az aszkorbinsav, a maleinsav, a hidromaleinsav, a benzoészav, a hidroxibenzoesav, a fenil-ecetsav, a fahéjsav, a szalicilsav, a 2-fenoxibenzoesav és a szulfonsavak, így a para-toluolszulfonsav, a metánszulfonsav és a 2-hidroxietánszulfonsav. A sók hidratburkot képezhetnek vagy vízmentes formában lehetnek jelen.

A „gyógyászatilag elfogadható bázisaddíciós só” alatt a {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav vagy a {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(1-oxo-2(S)-acetil-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav vagy ezek bármely intermedierjének nem toxikus szerves vagy szervetlen bázisaddíciós sóját értjük. Azok a bázisok, amelyek ilyen megfelelő sókat képeznek, az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, így a nátrium-, kálium-, kalcium-, magnézium- vagy a bárium-hidroxidok; az ammónia és az alifás, ciklusos vagy aromás szerves aminok, így a metil-amin, a dimetil-amin, a trimetil-amin, a trietil-amin, a dietil-amin, az izopropil-dietil-amin, a piridin és a pikolin.

A találmányban szereplő valamennyi enantiomer és diasztereomer a szakember számára könnyen előállítható, így az (S)-1-[2(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-karbonsav-metil-észter enantiomerjei, diasztereomerjei önmagában ismert módon állíthatók elő. Ezek a vegyületek az enkefalináz és angiotenzin konvertáló enzimek inhibitorai. A találmány szerinti eljárással előállított

(S)-1-[2(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindo-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-karbonsav-metil-észter sztereoizomer képződése a 2-klór-ciklohex-2-enil-amin sztereokémiájától és a ftálimido-fenil-alanin-származék sztereokémiájától függ.

Az A reakcióvázlat általános szintézist mutat be. Az A reakcióvázlatban valamennyi szubsztituens jelentése, hacsak másképp nem jelezzük, az előzőekben meghatározott. A kiindulási anyagok, a reagensek, és a technikák és az A eljárásban alkalmazott eljárások a szakember számára jól ismertek.

Az A reakcióvázlat, (a) műveletében a ciklohexanont egymás után reagáltatjuk valamely megfelelő klórozószerrel és valamely megfelelő bázissal, és ily módon 2-klór-ciklohex-2-én-1-ont kapunk.

Megfelelő klórozószernek eleget kell tenni annak a követelménynek, hogy a 2,3-diklór-ciklohexán-1-on intermedier a kellemetlen mennyiségű túlklórozott termék emelkedése nélkül keletkezzen. A 2,3-diklór-ciklohexán-1-on a szakirodalomban javasolt intermedier az (a) műveletben. A jelen találmányban intermedierként a 2,3-diklór-ciklohexán-1-ont alkalmazzuk az (a) műveletben anélkül azonban, hogy igényünket csak erre korlátoznánk.

Valamely megfelelő bázis eleget kell hogy tegyen annak a feltételnek, hogy a 3-helyzetű klór eliminációja a nukleofiltámadás során melléktermék képződése nélkül történjen.

Például a ciklohexanont valamely ekvimoláris mennyiségben valamely megfelelő klórozószerrel reagáltatjuk. A reakciót valamely alkalmas oldószerben, így diklór-metánban hajtjuk végre. A kisegítő bázis, így a 2,6-lutidin felhasználása a klórozás során előnyös, mivel megelőzi a túlklórozott termékek keletkezését. A reakciót $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten hajtjuk végre, előnyösen -5 és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ között. A reakciózónában a kapott terméket extrakcióval elkülönítjük és bepároljuk a szakirodalomban ismert módszerekkel. A terméket önmagában ismert módon tisztítjuk, így kromatografáljuk és átkristályosítjuk.

Az A reakcióvázlat, (b) műveletében a 2-fluór-ciklohex-2-en-1-ont valamely megfelelő királis atomot tartalmazó vegyülettel és valamely megfelelő redukálószerrel reagáltatva az (R)-2-klór-ciklohex-2-enil-alkoholhoz jutunk.

Alkalmas királis atomot tartalmazó molekula olyan vegyület, amely a 2-klór-ciklohex-2-én-1-on sztereoszelektív redukciójához vezet.

Alkalmas redukálószerként olyan vegyületet alkalmazunk, amely részt vesz a királis komplex kialakításában oly módon, hogy megfelelő királis atomot tartalmazó vegyületként adja a sztereoszelektíven redukált terméket. Alkalmas redukálószer a szakirodalomból jól ismertek és beleértjük ebbe, de nem korlátozzuk azokat a borán-tetrahidrofuran-komplexre és a borán-dimetil-szulfid-komplexre, a borán-dimetil-szulfid-komplex alkalmazása előnyösen hajtható végre.

A 2-klór-ciklohex-2-én-1-ont például valamely moláris mennyiségű megfelelő királis atomot tartalmazó vegyülettel, így (S)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-

1H,3H-pirrolo-[1,2C][1,3,2]oxaza-borollal [D. J. Mathre és munkatársai, *J. Org. Chem.* 56, 751–762 (1991)] és valamely enyhén fölös mennyiségben jelenlévő redukálószerrel reagáltatjuk. A megfelelő királis atomot tartalmazó vegyület mennyisége az alkalmazott királis vegyülettől függ és mennyisége 0,05–0,5 molekvalens között változik. A reakciót olyan hőmérsékleten hajtjuk végre, amely nem teszi lehetővé az enon-funkció túlredukálását, azonban megengedi a királis kisegítő komplex enantioszelektív redukcióját. A reakciót valamely alkalmas oldószerben, így tetrahidrofuranban vagy dietil-éterben hajtjuk végre. A kapott terméket a reakciózónából elkülönítjük a reakció befagyasztásánál valamely protikus oldószert, így metanol alkalmazva, majd a kapott elegyet kirázzuk. A terméket további tisztítás nélkül is felhasználhatjuk vagy önmagában ismert módon, így kromatográfiásan és átkristályosítással tisztítjuk.

Az A reakcióvázlat, (c) műveletében az (R)-2-klór-ciklohex-2-enil-alkoholt triklór-acetonitrillel reagáltatva (R)-2,2,2-triklór-1-(2-klór-ciklohex-2-enil-oxi)-etilidén-amint nyerünk.

Az (R)-2-klór-ciklohex-2-enil-alkoholt például fölös mennyiségű triklór-acetonitrillel reagáltatjuk. A reakciót katalitikus mennyiségű bázis, így nátriumhidrid jelenlétében hajtjuk végre. A katalizátor mennyisége 0,05–0,20 molekvalens között változik. A reakciót valamely alkalmas oldószerben végezzük, így tetrahidrofuranban vagy dietil-éterben. A reakció hőmérséklete $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ között változik, az előnyösen alkalmazott hőmérséklet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. A kapott terméket a reakciózónából bepárlással vagy extrakcióval elkülönítjük és további tisztítás nélkül használjuk tovább vagy önmagában ismert módon, így kromatográfiásan és átkristályosítva tisztítjuk.

Az A reakcióvázlat, (d) műveletében az (R)-2,2,2-triklór-1-(2-klór-ciklohex-2-enil-oxi)-etilidén-amint melegítve (S)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamidhoz jutunk.

Az (R)-2,2,2-triklór-1-(2-klór-ciklohex-2-enil-oxi)-etilidén-amint például $130\text{--}150\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten melegítjük. A reakciót valamilyen alkalmas oldószerben, így klór-benzolban hajtjuk végre. A reakcióterméket a reakcióelegyből bepárlással vagy extrakcióval elkülöníthetjük és önmagában ismert módon, így kromatográfiásan vagy átkristályosítással tisztítjuk.

Az A reakcióvázlat, (e) műveletében az (R)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamidot valamely alkalmas szolvilizáló szerrel kezelve (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amint kapunk.

Az eljárás során alkalmazott alkalmas szolvilizáló szerek a szakirodalomból jól ismertek, ilyenek a metanol, az etanol és a víz.

Az (S)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamidot például vízzel reagáltatva (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amint kapunk. A reakciót valamely alkalmas oldószerben, így etanolban, metanolban, vízben vagy metanol/víz elegyben vagy etanol/víz elegyben végezzük. A reakciót valamely alkalmas bázis, így kálium-karbonát hozzáadásával meggyorsítjuk. A reak-

ciót 50 °C–90 °C, előnyösen 70 °C hőmérsékleten hajtjuk végre. A terméket közvetlenül is felhasználhatjuk. Ha metanol/víz vagy etanol/víz elegyet használunk, a terméket közvetlenül az alkohololdószer eltávolítása útján kapjuk. A kapott terméket a reakcióelegyből bepárlással vagy extrakcióval izoláljuk és további tisztítás nélkül használjuk fel vagy önmagában ismert módon, így kromatográfiásan és sóképzéssel, továbbá átkristályosítással tisztítjuk.

Az A reakcióvázlat, (f) műveletében az (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amint valamely alkalmas ftálimido-L-fenil-alanin-származékkal reagáltatva az (S)-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidhoz jutunk.

Ftálimido-L-fenil-alanin-származékként olyan vegyületet alkalmazunk, amely a ftálimido-L-fenil-alanin átvitelére alkalmas, ilyen például a ftálimido-L-fenil-alanin, a ftálimido-L-fenil-alaninanhidrid, valamely ftálimido-L-fenil-alanin-(vegyes anhidrid), a ftálimido-L-fenil-alanin-savklorid vagy a ftálimido-L-fenil-alanin-N-hidroxi-szukcinimid.

Az (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amint például valamely megfelelő ftálimido-L-fenil-alanin-származékkal reagáltatjuk. Ha ftálimido-L-fenil-alanint alkalmazunk, a reakciót olyan reagens jelenlétében hajtjuk végre, amely a sav és az aminocsoport kapcsolódását elősegíti, így 1,3-diciklohexil-karbodiimidet vagy 2-etil-1-(etoxi-karbonil)-1,2-dihidro-kinolint. Ha ftálimido-L-fenil-alanin-származékként ftálimido-L-fenil-alanin-anhidridet, valamely ftálimido-L-fenil-alanin-(vegyes anhidrid)-et, ftálimido-L-fenil-alanin-savkloridot vagy ftálimido-L-fenil-alanin-N-hidroxi-szukcinimidet alkalmazunk, a reakciót valamely bázis jelenlétében, így nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, kálium-karbonát, trietil-amin vagy kálium-hidrogén-karbonát jelenlétében hajtjuk végre a sav semlegesítése céljából, mely a reakció során szabadul fel. A reakciót valamely alkalmas oldószerben, így vízben, tetrahydrofuranban, etil-acetátban vagy etil-acetát/víz elegyben végezzük. A reakciót (–20) °C–40 °C hőmérsékleten, előnyösen 0 °C hőmérsékleten végezzük. A kapott terméket a reakcióelegyből extrahálással vagy bepárlással önmagában ismert módon elkülönítjük. A kapott terméket önmagában ismert módon, így kromatográfiásan és átkristályosítással tisztítva kapjuk a kívánt terméket.

Az A reakcióvázlat, (g) műveletében az (S)-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot metanol jelenlétében ózonnal reagáltatva redukív feldolgozás után az N-[2(S)-{(metoxi-6-oxo)-karbonil}-5-oxo-pentil]-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamid-metil-észtert kapjuk.

Az (S)-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot például metanol jelenlétében ózonnal reagáltatjuk. A reakciót valamely oldószerben, így diklór-metánban hajtjuk végre. A reakció során alkalmazott hőmérséklet (–100) °C–(–60) °C, előnyösen –70 °C. A reakcióelegyet redukzív módon dolgozzuk fel valamely alkalmas redukálószer, így tributil-foszfín vagy

dimetil-szulfid adagolásával. A kapott terméket a reakcióelegyből bepárlással elkülönítjük, de további tisztítás nélkül is tovább használhatjuk. A terméket önmagában ismert módon tisztítjuk, így kromatográfiásan és átkristályosítással.

Az A reakcióvázlat, (h) műveletében az N-[2(S)-{(metoxi-karbonil)-5-oxo-pentil}-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot valamely alkalmas ciklizálószerrel reagáltatva az (S)-1-[2(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-karbonsav-metil-észterhez jutunk.

Az N-[2(S)-{(6-oxo)-hexánsav-metil-észter}]-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamidot például valamely alkalmas ciklizálószerrel, így trifluor-ecetsavval reagáltatjuk. A reakciót valamely alkalmas oldószerben, így metilén-kloridban hajtjuk végre. A reakció az oldószer forráspontján történik. A reakciót ily módon lefuttatva a refluxátum szárazon képződik Dean–Stark-csapda feltétellel vagy a refluxátumnak 0,3 nm (3Å) vagy 0,4 nm (4Å) átmérőjű molekulaszitákon történő átvezetésével. A kapott terméket bepárlással elkülönítjük és önmagában ismert módon tisztítjuk, így kromatográfiásan és átkristályosítás útján.

A találmány szerinti szintézist jellegzetesen az A reakcióvázlat mutatja be. Ezekben a példákban keresztül találmányunkat csupán illusztráljuk, de nem korlátozzuk azokra. A következő példákban használt kifejezések az alábbiak: „g” jelentése gramm; „mg” jelentése milligramm; „mmol” jelentése millimol; „ml” jelentése milliliter; „μl” jelentése mikroliter; „°C” jelentése Celsius-fok; „R_f” jelentése retenciós faktor; „boml.” jelentése bomlás; „[α]_D” jelentése specifikus forgatóképesség a nátrium D vonalában 20 °C-on, melyet 1 deciméteres cellában kapunk; „C” jelentése g/ml koncentráció; „M” jelentése mol; „L” jelentése liter; „MeOH” jelentése metanol; „2-PrOH” jelentése izopropanol; „DIAD” jelentése diizopropil-azo-dikarboxilát; és „VRK” jelentése vékonyréteg-kromatográfia.

1. példa

A reakcióvázlat, (a) művelet:

2-Klór-ciklohexanon előállítása

19,2 g (200 mmol) ciklohexanon és 75 ml diklór-metánt elegyítünk. Az elegyet inert atmoszférába helyezzük, majd –10 °C hőmérsékletre hűtjük az oldatot. 17,0 ml (200 mmol) szulfuril-klorid-oldatot készítünk 30 ml diklór-metánban. A szulfuril-klorid-oldathoz 3 ml fentiekben leírt módon elkészített oldatot adunk. Ezután 1,0 ml (10 mmol) 2,6-lutidint adunk hozzá. A maradék szulfuril-klorid-oldatot olyan sebességgel adagoljuk, hogy a reakcióelegy hőmérséklete mindig –10 °C és 0 °C között maradjon. A reakcióelegyet –10 °C hőmérsékleten 15 percen keresztül keverjük a szulfuril-klorid teljes hozzáadása után. Ezután 30 ml (215 mmol) trietil-amin 20 ml diklór-metánban elkészített oldatát adagoljuk oly módon, hogy a reakcióelegy hőmérsékletét 0 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyet 30 percig 0 °C hőmérsékleten keverjük. 200 ml diklór-

metánnal történő hígítás után 10 tömeg%-os sósavoldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal extrahálunk. A leválasztott szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepárolva szilárd terméket kapunk. A szilárd terméket hexánból átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd formában. Olvadáspont: 70–72 °C.

2. példa

A reakcióvázlat, (b) művelet:

(R)-2-Klór-ciklohex-2-enil-alkohol előállítása

20,77 g (160 mmol) 2-klór-ciklohexanont és 13 mmol (S)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2C][1,3,2]oxaza-borolt [előállítva a D. J. Mathere és munkatársai, *J. Org. Chem.* 56, 751–762 (1991) irodalmi helyen leírtak szerint] 150 ml tetrahydrofuranban reagáltatunk. Az elegyet –5 °C hőmérsékletre hűtjük és 50 ml borán-dimetil-szulfid-komplexet adagolunk [2M tetrahydrofuranban (100 mmol) oly módon, hogy az adagolást 30 percen keresztül végezzük]. Az oldatot –5 °C-on 3 órán át keverjük. Ezután 5 ml metanolt adagolunk és a keverést a gázfejlődés befejeződéséig végezzük. Ezután 100 ml metanolt adagolunk és a keverést 12 órán keresztül szobahőmérsékleten folytatjuk. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékot megosztjuk diklór-metánban és 10 tömeg%-os sósavas oldatban. A szerves fázist elválasztjuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kirázzuk. Az elválasztott szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepárolva olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet, melyet további tisztítás nélkül használunk fel.

3. példa

A reakcióvázlat, (c) művelet:

(R)-2,2,2-Triklór-1-(2-klór-ciklohex-2-enil-oxi)-etilidén-amin előállítása

0,50 g 60 tömeg%-os olajos (12 mmol) nátrium-hidridet 50 ml dietil-éterrel elegyítünk és az elegyet 0 °C hőmérsékletűre hűtjük. Ezután 15 perc alatt 23 g (160 mmol) (R)-2-klór-ciklohex-2-enil-alkohol 40 ml dietil-éterben elkészített oldatát adagoljuk. A gázkepződés befejeződéséig az oldatot keverjük. Az oldathoz ezután 20 ml (200 mmol) triklór-acetonitril 30 ml dietil-éterben elkészített oldatát adjuk. A keverést 0 °C hőmérsékleten 30 percen keresztül folytatjuk, majd a hőmérsékletet szobahőmérsékleten tartjuk 1,5 órán keresztül. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

4. példa

A reakcióvázlat, (d) művelet:

(S)-2,2,2-Triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamid előállítása

A fentiek szerint előállított (R)-2,2,2-triklór-1-(2-klór-ciklohex-2-enil-oxi)-etilidén-amint 200 ml klórbenzollal melegítjük 140 °C hőmérsékletre. 8 óra elteltével az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A párlási maradékot szilikagélén kromatografálva egy-

más utánban 30% diklór-metán/70% hexán, 50% diklór-metán/50% hexán, 70% diklór-metán/30% hexán és diklór-metán eluálószerrel kromatografáljuk. A frakciókat tartalmazó párlási terméket szilárd formában kapjuk. A terméket diklór-metán/hexán oldószerelegyből átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd termék formájában. Olvadáspont: 78–79 °C. Specifikus forgatóképesség $[\alpha]_D^{20} = -77,30^\circ$ (c=0,920, CHCl₃).

5. példa

A reakcióvázlat, (e) művelet:

(S)-2-Klór-ciklohex-2-enil-amin előállítása

55 g (20 mmol) (S)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamidot és 5,60 g (40 mmol) kálium-karbonátot 40 ml 1/1 térfogatarányú víz/metanol oldószereben reagáltatjuk. Az oldatot 70 °C hőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük. A metanol csökkentett nyomáson történő eltávolítása után a cím szerinti vegyületet kapjuk vizes oldat formájában.

6. példa

A reakcióvázlat (f) művelet:

(S)-N-(2-Klór-ciklohex-2-enil)-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamid előállítása

A fentiek szerint előállított (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amin vizes oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz 23 ml (20,5 mmol) 27 tömeg%-os etil-acetátban elkészített ftálimido-L-fenil-alaninsavkloridot adunk. Az oldatot 1 órán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet ezután diklór-metánba öntjük és 1 mólos sósavval és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kirázzuk. A szerves fázist leválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepárolva szilárd terméket kapunk. Diklór-metán/hexánból történő átkristályosítás után a cím szerinti vegyületet nyerjük szilárd termék formájában. Olvadáspont: 189–190 °C.

Specifikus forgatóképesség $[\alpha]_D^{20} = -147,30^\circ$ (c=0,983, CHCl₃).

Elemanalízis a C₂₃H₂₀ClN₂O₃ képletre számítva:

számított: C, 67,56; H, 5,18; N, 6,85;
talált: C, 67,68; H, 5,13; N, 6,83.

7. példa

A reakcióvázlat, (g) művelet:

N-[1(S)-(Metoxi-karbonil)-5-oxo-pentil]-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamid előállítása

0,818 (2,0 mmol) (S)-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoindol-2-il]-3-fenil-propionamid 30 ml diklór-metánban és 20 ml metanolban elkészített oldatát –78 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldaton ozonizált oxigéngázt vezetünk át, amíg az oldat színe stabilan meg nem kékül. Ezután az oldaton nitrogéngázt vezetünk annak elszíntelenedéséig. Ezután 1,0 ml (4,0 mmol) tributil-foszfint adagolunk és az oldatot –70 °C hőmérsékleten 30 percen át keverjük. Az oldat hőmérsékletét szobahőmérsékletűre emeljük

és 5 órán keresztül keverjük. Csökkentett nyomáson bepárolva a cím szerinti vegyületet szintelen olaj formájában nyerjük ki.

8. példa

A reakcióvázlat, (h) művelet:

(S)-[2(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoidol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-karbonsav-metil-észter előállítása

A fentiek szerint szintén olaj formájában előállított N-[1(S)-[(metoxi-karbonil)-5-oxo-pentil]-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoidol-2-il)-3-fenil-propionamidot 70 ml diklór-metánban és 200 µl trifluor-ecetsavval reagáltatjuk. Az oldatot refluxhőmérsékleten tartjuk és a refluxátumot Dean–Stark-csapda feltéttel szárítjuk. 2 óra elteltével az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagélén történő kromatografálás után a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd termék formájában. Olvadáspont: 145–146 °C.

[4S-[4α,7α(R),12bβ]]-7-[(1-Oxo-2(S)-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav és [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(1-Oxo-2(S)-acetil-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav előállítása*

9. példa

[4S-[4α,7α(R),12bβ]]-7-[(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoidol-2-il)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter előállítása*

500 g (3,33 mol) trifluor-metánszulfonsavat és 74,8 ml (0,53 mol) trifluor-ecetsavanhidridet nitrogénatmoszférában reagáltatunk. Az oldatot keverjük és 200 g (0,48 mol) (S)-1-[2(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoidol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-karbonsav-metil-észter 1 liter metilén-kloridban elkészített oldatát adagoljuk hűtés közben oly módon, hogy a belső hőmérséklet 35 °C alatt maradjon. A keverést szobahőmérsékleten 2 napon keresztül folytatjuk. Az oldatot ezután keverés közben 5 liter jéghegy vízbe öntjük és a keverést 30 percen keresztül erősen folytatjuk. Ezután az oldatot 3×1 liter etil-acetáttal kirázzuk, a szerves fázisokat összegyűjtjük és 3×500 ml vízzel ismét extrahálunk. Csökkentett nyomáson bepárolunk. A párlási maradékot 4 liter etil-acetátban oldjuk és 1/4 térfogatrész 1 liter telített kálium-hidrogén-karbonáttal, majd 1/3 térfogatrész 7×1 liter telített kálium-hidrogén-karbonáttal kirázzuk. A vizes fázisokat egyesítjük és 2 liter etil-acetáttal hígítjuk. A maradék elegyet keverjük és 5–10 °C hőmérsékletre hűtjük. A pH-t koncentrált sósavval (körülbelül 500 ml) 2-es értékre állítjuk.

A szerves fázisokat elválasztjuk és a vizes fázist 3×1 liter etil-acetáttal kirázzuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat 3×1 liter vízzel kirázzuk, majd 0,8 liter telített nátrium-kloriddal extraháljuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és 3×200 ml etil-acetáttal mossuk. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után

szintelen hab formájában [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoidol-2-il)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat kapunk.

5 11,3 g (0,28 mol) [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoidol-2-il)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat 1,2 liter metilén-kloridban oldunk és 60 g vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Szűrés és 3×200 ml metilén-kloriddal történő mosás után csökkentett nyomáson az oldatot bepároljuk. A párlási maradékot 860 ml vízmentes dimetil-formamidban oldjuk és nitrogénatmoszférába helyezzük. Ezután 98,9 g (0,3 mol) cézium-karbonátot adagolunk egyszerre. Az elegyet szobahőmérsékleten 45 percig keverjük. Az elegyhez ezután 164,8 g (0,67 mol) bróm-difenil-metánt adunk. A kapott keveréket szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 2,464 liter etil-acetát és 630 ml víz elegyében öntjük. A szerves fázisokat elválasztjuk és 7×625 ml vízzel mossuk. A mosást 1/4 térfogatrész 625 ml telített kálium-hidrogén-karbonáttal, 625 ml vízzel és 625 ml telített nátrium-kloriddal folytatjuk. Magnézium-szulfát felett történő szárítás, szűrés és csökkentett nyomáson történő bepárlás után olaj formájában 214,4 g terméket kapunk. Az egyesített vizes fázisokat 3×500 ml etil-acetáttal mossuk és 4×300 ml vízzel kirázzuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva további 20,2 g olajat kapunk.

30 A 234,6 g nyersterméket 200 ml metilén-kloridban oldjuk, szűrőbetétet szűrjük 213 g szilikagélén keresztül 2 liter metilén-klorid eluálószer alkalmazva. Az oldószer felforralása és 3 liter hexánra történő kicserélése után a belső hőmérsékletet maximum 65 °C hőmérsékletre állítjuk be. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtjük és dekantálás után az olajat etanolban átkristályosítva (9A etanol) a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 153–155 °C.

10. példa

[4S-[4α,7α(R),12bβ]]-7-(Amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter előállítása*

45 170,9 g (0,3 mol) [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoidol-2-il)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észtert, 34,4 g (0,68 mol) hidrazin-monohidráttal és 3,4 liter metanolt nitrogénatmoszférában reagáltatunk. Az elegyet 5 órán keresztül refluxhőmérsékleten tartjuk. Szobahőmérsékletre történő hűtés után szűrővel eltávolítjuk a ftaloil-hidrazidot. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk és a párlási maradékot 600 ml kloroformmal iszaposítjuk. Az oldhatatlan ftaloil-hidrazid szűrővel történő eltávolítása után 4×210 ml kloroformban mossuk. A szűrletet 4×429 ml vízzel kirázzuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet bepárolva szilárd párlási maradék formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

11. példa

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-Oxo-2(S)-acetil-oxi-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter előállítása

11,17 g (62 mmol) (S)-3-fenil-tejsavat és 0,3 ml kénsav 10 tömeg%-os ecetsavban elkészített oldatát reagáltatjuk. Az oldathoz 6,34 ml (67,2 mmol) ecetsavanhidridet adunk 10 perc leforgása alatt. Az elegyet 90 °C-ra melegítjük és 45 percen keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk. Hűtés után az oldatot dietil-éterbe öntjük és vízzel háromszor kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepárolva fehér olaj formájában (S)-3-(fenil-acetil-oxi)-propionsavat kapunk.

3,6 g (17 mmol) (S)-3-fenil-2-(acetil-oxi)-propionsavat és 7,6 g (17 mmol) [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észtert 50 ml metilén-kloridban reagáltatunk. Az oldathoz ezután 4,3 g (17 mmol) EEDQ-t [2-etoxi-1-(etoxi-karbonil)-1,2-dihidrokinolin] adunk. Az elegyet argonatmoszférában 18 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. 2n sósavval történő extrakció után a szerves fázist leválasztjuk, vízzel kirázzuk, majd telített nátrium-hidrogén-karbonáttal ismét extraháljuk. Magnézium-szulfát felett történő szárítás és csökkentett nyomáson történő bepárlás után fehér habot kapunk. Szilikagél kromatográfiás tisztítás után (30 térfogat%, majd 40 térfogat%, majd 50 térfogat% etil-acetát/hexán eluens) a cím szerinti vegyületet kapjuk.

12. példa

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-Oxo-2(S)-hidroxi-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter előállítása

11,0 g (17,4 mmol) [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-acetil-oxi-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észtert 75 ml etanolban és 40 ml tetrahidrofuranban oldunk és az oldathoz 22 ml 1 mólos vizes oldatban (22 mmol) lítium-hidroxidot adunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük. Az oldószer csökkentett nyomáson történő (35 °C) eltávolítása és a párlási maradék etil-acetát és 1 mólos sósavban történő megosztása után a szerves fázist leválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagél kromatografálás (1:1 térfogatarányú tetrahidrofuran:hexán) után a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemanalízis a C₃₇H₃₆N₂O₅ képletre számítva:

számított: C, 75,49; H, 6,16; N, 4,76;

talált: C, 75,30; H, 6,44; N, 4,54.

13. példa

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-Oxo-2(R)-acetil-oxi-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter előállítása

59 mg (0,1 mmol) [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-hidroxi-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észtert, 39 mg (0,15 ml) trifenil-foszfint és 8,7 μ l (0,15 mmol) ecetsavat 3 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk. Az oldatot 0 °C hőmérsékleten 32 mg (0,15 mmol) DIAD-dal kezeljük. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 5 percig keverjük, majd a hőmérsékletet szobahőmérsékletre emelve 45 percen keresztül folytatjuk a keverést. Az illóanyagok csökkentett nyomáson történő eltávolítása után és a párlási maradék szilikagél kromatográfiásan történő tisztításával (3:1 térfogatarányú hexán:tetrahidrofuran) a cím szerinti vegyületet kapjuk.

14. példa

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-Oxo-2(R)-hidroxi-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter előállítása

366 mg (0,58 mmol) [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-acetil-oxi-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észtert 6 ml metanolban és 5 ml tetrahidrofuranban oldunk, az oldathoz 0,8 ml (0,8 mmol) lítium-hidroxid 1 mólos vizes oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük és az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Savanyítás és metilén-klorid és víz rendszerben történő megosztás után a szerves fázist leválasztjuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd csökkentett nyomáson történő bepárlás után fehér habot kapunk.

Másik reakcióvázlat szerint 100 mg (0,16 mmol) [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-acetil-oxi-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észtert 5 ml metanolban és 6 ml tetrahidrofuranban oldunk és az oldathoz 0,2 ml (0,2 mmol) lítium-hidroxid 1 mólos vizes oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük, 50 ml vízzel hígítjuk és meg-savanyítás után 50 ml dietil-éterrel kirázzuk. A szerves fázist leválasztjuk, 2 $\times$ 50 ml vízzel kirázzuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk.

A fenti két eljárásból nyert anyagokat egyesítjük és szilikagél kromatográfiásan tisztítjuk (30 térfogat%, majd 50 térfogat% tetrahidrofuran/hexán eluens) és így módon fehér hab formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

15. példa

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-Oxo-2(S)-acetil-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter előállítása

31 mg (0,15 mmol) DIAD-ot, 39 mg (0,16 mmol) trifenil-foszfint és 2 ml vízmentes tetrahidrofuran ele-gyítünk. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük le és 30 percen ke-resztül argonatmoszférában keverjük. Ezután 59 mg (0,1 mmol) szilárd formájú [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-

[(1-oxo-2(R)-hidroxil-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észtert adagolunk, majd rögtön ezután 11 µl (0,15 mmol) tiol-ecetsavat adunk a kapott oldathoz. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük és 1 napon keresztül keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a párlási maradékot szilikagés kromatográfiával tisztítjuk (40 térfogat% etil-acetát/hexán, majd 50 térfogat% etil-acetát/hexán). Ily módon eljárva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

16. példa

[4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(1-Oxo-2(S)-acetyl-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav előállítás

51 mg (0,079 mmol) 4S-[4α,7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-/acetyl-tio/-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-(difenil-metil)-észtert 4 csepp anizolban és 1 ml trifluor-ecetsavban oldunk szobahőmérsékleten argonatmoszférában. Az oldatot 45 percen keresztül állni hagyjuk, majd a trifluor-ecetsavat csökkentett nyomáson eltávolítjuk és

szilikagés kromatográfiával való tisztítás után (50 ml 40 térfogat%-os etil-acetát/hexán, majd 50 ml 40 térfogat%-os etil-acetát/hexán 5 térfogat%-os ecetsavval történő elválasztás) a cím szerinti vegyületet kapjuk.

17. példa

[4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(1-Oxo-2(S)-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav előállítás

57 mg (0,12 mmol) 4S-[4α,7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-/acetyl-tio/-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat 3 ml oxigénmentesített metanolban oldunk, amely 0,25 ml (0,25 mmol) 1 mólos vizes oldatban lítium-hidroxidot tartalmaz. A reakcióelegyet 30 percen keresztül argonatmoszférában keverjük szobahőmérsékleten. Az oldat térfogatát csökkentett nyomáson 1,5 ml-re csökkentjük, majd cseppenként gyors keverés közben 2 ml 2 mólos sósavoldatot adunk. A keletkezett csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomású exsikkátorban szárítjuk 1 órán keresztül. 1 napon keresztül 35 °C hőmérsékleten történő szárítás után fehér elektrosztatikus por formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (S)-1-[2(S)-1(1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoidol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-karbonsav-metil-észter előállítására, *azzal jellemelve, hogy*

(a) ciklohexanont egymás után reagáltatunk szulfuril-kloriddal és valamely alkalmas bázissal, és ily módon 2-klór-ciklohex-2-én-1-ont kapunk;

(b) a 2-klór-ciklohex-2-én-1-ont (S)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2C][1,3,2]oxazaborollal és borán-tetrahidrofuran-komplexszel vagy borán-dimetil-szulfid-komplexszel reagáltatjuk és (R)-2-klór-ciklohex-2-enil-alkoholt kapunk;

(c) az (R)-2-klór-ciklohex-2-enil-alkoholt triklór-acetonitrillel reagáltatjuk és (E)-2,2,2-triklór-1-(2-klór-ciklohex-2-enil-oxi)-etilidén-amint kapunk;

(d) az (R)-2,2,2-triklór-1-(2-klór-ciklohex-2-enil-oxi)-etilidén-amint melegítve (S)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamidot kapunk;

30 (e) az (S)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamidot metanollal, etanollal vagy vízzel reagáltatva (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amint kapunk;

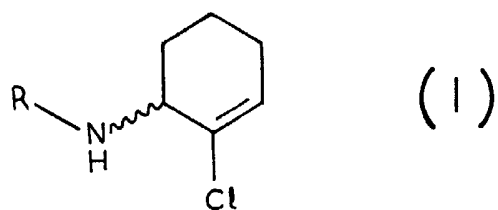
35 (f) az (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amint ftálimido-L-fenil-alanin-származékkal reagáltatva (S)-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoidol-2-il]-3-fenil-propionamidot kapunk;

40 (g) az (S)-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoidol-2-il]-3-fenil-propionamidot metanol jelenlétében ózonnal reagáltatva valamely redukáló feldolgozás után N-[1(S)-[(metoxi-karbonil)-5-oxo-pentil]]-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoidol-2-il]-3-fenil-propionamidot kapunk; és

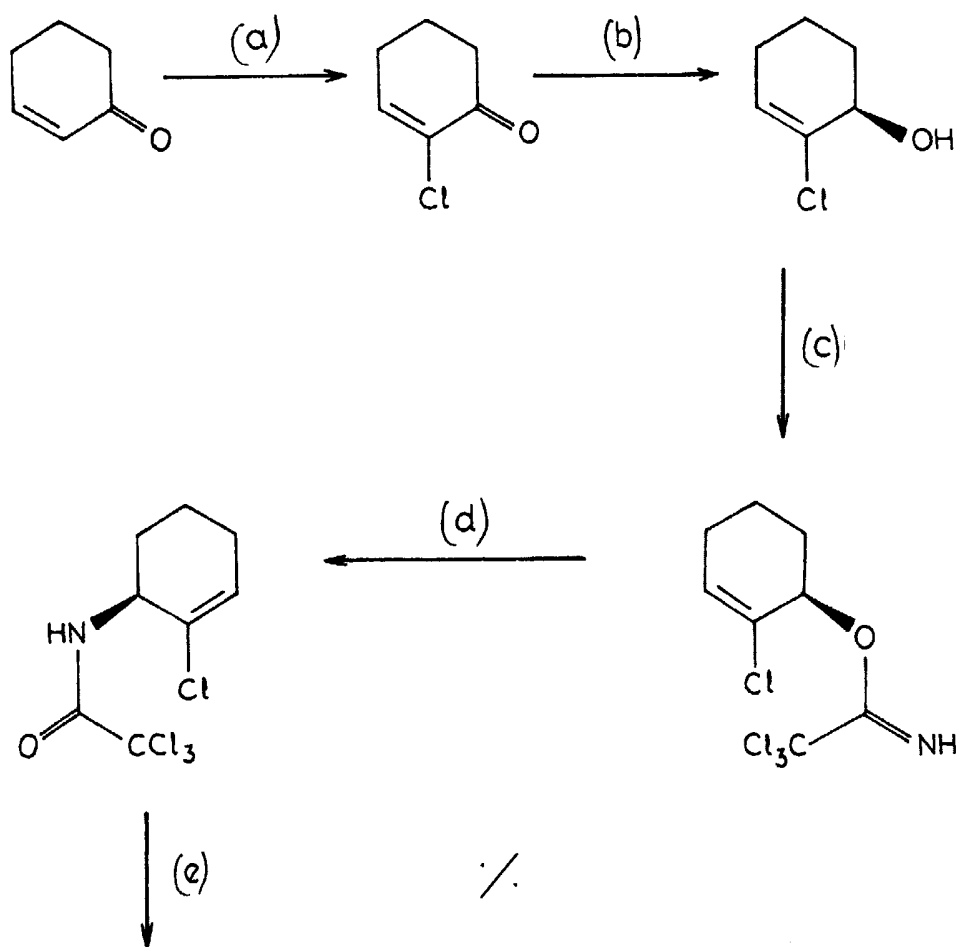
45 (h) az N-[1(S)-[(metoxi-karbonil)-5-oxo-pentil]]-2-[2(S)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-izoidol-2-il]-3-fenil-propionamidot trifluor-ecetsavval reagáltatjuk.

2. (S)-2,2,2-triklór-N-(2-klór-ciklohex-2-enil)-acetamid.

3. (S)-2-klór-ciklohex-2-enil-amin.



A reakcióvázlat



A reakcióvázlat (folytatás)

