

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
197732 B

(22) A bejelentés napja: 87.02.25

(21) 721/87

(33) US:
(32) 86.02.26.
(31) 834.178

(51) Int.Cl.₄
C 07 D 281/08
A 61 K 31/55



(41) (42) A közzététel napja: 1988.06.28.

(45) Megjelent: 1990.01.27.

(72) Feltalálók:
MOHÁCSI Ernő, Summit, O'BRIEN Jay
Philip, Cedar Grove, New Jersey, US

(73) Szabadalmaz:
F.Hoffmann-La Roche et CO., AG., Bazel, CH

(54) ELJÁRÁS NAFTOTIAZEPINON-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány (I) általános képletű új vegyületek és gyógyászatiilag alkalmas sav-addíciós sóik előállítására vonatkozik.

A képletben

R₁ jelentése egy kis szénatomszámú alkoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport;

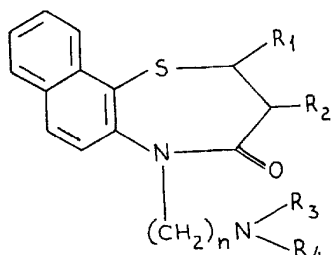
R₂ jelentése hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkanoil-oxi- vagy kis szénatomszámú cikloalkil-karbonil-oxi-csoport vagy -O-C(O)- (C₁₋₄ alkil)-csoport vagy -O-C(O)(CH₂)_m-O-(C₁₋₃ alkil)-csoport;

R₃ és R₄ jelentése külön-külön kis szénatomszámú alkilcsoport vagy egyikük fenil- (kis szénatomszámú alkil)-csoport is lehet;

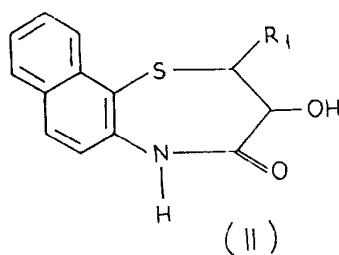
n értéke 2,3 vagy 4 és
m értéke 1 vagy 2.

Az (I) általános képletű vegyületek oly módon állíthatók elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd kívánt esetben a kapott, R₂ helyén hidroxil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet R₂ jelentésénél belül átalakítjuk (a fenti képletekben R₁, R₃, R₄ és n jelentése a fent megadott és Z halogénatomot képvisel).

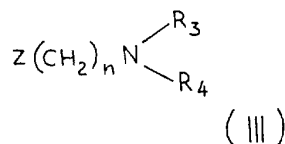
Az (I) általános képletű új vegyületek kalciumcsatorna-blokkoló hatással rendelkeznek és iszkémia és/vagy magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására alkalmazhatók.



(I)



(II)



(III)

1

Találmányunk (I) általános képletű új nafto[1,2-b]-1,4-tiazepinon-származékok és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik előállítására vonatkozik.

A képletben

R_1 jelentése egy kis szénatomszámú alkoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport;

R_2 jelentése hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkanoil-oxi- vagy kis szénatomszámú cikloalkil-karbonil-oxi-csoport vagy $-O-C(O)O-(C_{1-4}$ alkil)-csoport vagy $-O-C(O)(CH_2)_m-O-(C_{1-3}$ alkil)-csoport;

R_3 és R_4 jelentése külön-külön kis szénatomszámú alkilcsoport vagy egyikük fenil- (kis szénatomszámú alkil)-csoport is lehet;

n értéke 2, 3 vagy 4 és

m értéke 1 vagy 2.

Az (I) általános képletű vegyületek kalciumesatorna-blokkoló hatással rendelkeznek és ezért iskémia kezelésére és vérnyomáscsökkentő szerként alkalmazhatók.

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkilcsoport“ kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 1–4 szénatomos alkilcsoportok értendők (pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butilcsoport stb.). Az „1–3 szénatomos alkilcsoport“ kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú egy-három szénatomot tartalmazó alkilcsoportokra vonatkozik. A „kis szénatomszámú alkoxicsoport“ kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 1–4 szénatomos alkoxi-csoportok értendők (pl. metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxicsoport stb.) A „halogénatom“ kifejezés a négy halogénatomot öleli fel (bróm-, klór-, fluor- és jódatom). A „kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport“ kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú 2–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoportokra vonatkozik (pl. acetyl-oxi-, propionil-oxi-, butiril-oxi-, izopropionil-oxi-csoport stb.) A „kis szénatomszámú cikloalkilcsoport“ kifejezésen 3–6 szénatomos cikloalkilcsoportok értendők (pl. ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport stb.). A „fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport“ kifejezés fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkil-csoportokat jelöl (pl. fenil-metil-, fenil-etil-, fenil-propil-, fenil-butil-csoport stb.).

A képletekben szereplő vastag vonal (—) a kén- és nitrogéntartalmú gyűrű síkja felett elhelyezkedő helyettesítőt, míg a róvákás vonal (....) vagy a szaggatott vonal (---) a kén- és nitrogéntartalmú gyűrű síkja alatt elhelyezkedő szubsztituenst jelöl.

Az (I) általános képletű vegyületek a 2- és 3-helyzetben két aszimmetriás szénatomot tartalmaznak. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek sztereoizomerek — azaz cisz- vagy transz-izomerek — lehetnek.

A „cisz“ jelző olyan vegyületeket jelöl, amelyekben az R_1 és R_2 helyettesítők a kén- és nitrogéntartalmú gyűrű síkjának azonos oldalán helyezkednek el. A „(+)-cisz“ jelölés arra utal, hogy az enantiomer a (2S,3S)-3-

2

-(acetyl-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on — találmányunk szerinti (+)-cisz-vegyület — abszolút konfigurációjával analóg.

5 Az (Ia) általános képletű vegyületek (ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése a fenti megadott) a találmányunk szerinti (+)-cisz-vegyületek.

10 Az (Ib) általános képletű vegyületek (ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése a fenti megadott) az (Ia) általános képletű vegyületek enantiomerjei és a találmányunk szerinti (—)-cisz-vegyületek.

15 Előnyösek a cisz vegyületek és különösen előnyösek a (+)-cisz-vegyületek.

A „transz“ jelző olyan vegyületeket jelöl, amelyekben az R_1 és R_2 helyettesítők a kén- és nitrogéntartalmú gyűrű ellentétes oldalain helyezkednek el.

20 Az (Ic) általános képletű vegyületek (ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése a fenti megadott) a találmányunk szerinti transz-vegyületek.

25 Az (Id) általános képletű vegyületek (ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése a fenti megadott) az (Ic) általános képletű vegyületek enantiomerjei és a találmányunk szerinti másik transz-vegyületek.

30 Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 jelentése 4-(kis szénatomszámú alkoxi)-fenil-csoport és R_2 jelentése hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú cikloalkil-karbonil-oxi-csoport vagy $-O-C(O)(CH_2)_m-O-(C_{1-3}$ alkil)-csoport vagy $-O-C(O)O-(C_{1-4}$ alkil)-csoport.

35 A fenti vegyületek közül — mint már említettük — előnyösek a cisz-vegyületek és különösen előnyösek a (+)-cisz-vegyületek.

40 Az (I) általános képletű vegyületek másik előnyös csoportját képezik az R_1 helyén 4-(kis szénatomszámú alkoxi)-fenil-csoportot, R_2 helyén kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoportot és R_3 és R_4 helyén egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó származékok, amelyekben n értéke 2 vagy 3. A fenti vegyületek közül — mint már említettük — előnyösek a cisz-vegyületek és különösen előnyösek a (+)-cisz-vegyületek.

45 Különösen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek az R_1 helyén 4-etoxi-fenil-csoportot — vagy különösen 4-metoxi-fenil-csoportot; R_2 helyén propionil-oxi-csoportot vagy — különösen előnyösen acetyl-oxi-csoportot; R_3 és R_4 helyén etilcsoportot vagy — különösen előnyösen metilcsoportot — tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, amelyekben n értéke 2. Ezek közül előnyösek a cisz-vegyületek és különösen előnyösek a (+)-cisz-vegyületek.

60 Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

(±)-cisz-2,3-dihidro-3-metoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;

65

(±)-cisz-2,3-dihidro-3-[(metoxi-acetil)-oxi]-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-cisz-2,3-dihidro-3-[(etoxi-karbonil)-oxi]-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-cisz-2,3-dihidro-3-[(ciklopropil-karbonil)-oxi]-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-cisz-2,3-dihidro-5-[2-(diethyl-amino)-etil]-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-cisz-2,3-dihidro-3-(acetil-oxi)-5-[2-(diethyl-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-5-[3-(dimetil-amino)-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-cisz-2,3-dihidro-3-(acetil-oxi)-5-[3-(dimetil-amino)-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-transz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-transz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(metil-(fenil-metil)-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on és
 (±)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(metil-(fenil-metil)-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on.

Előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek továbbá az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

(±)-cisz-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;
 (±)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on és
 (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on.

Az (I) általános képletű vegyületek legelőnyösebb képviselője az alábbi származék:
 (+)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet — a képletben R_1 jelentése a fent megadott — valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — a képletben R_3 , R_4 és n jelentése a fent megadott és Z jelentése halogén-

atom —; és kívánt esetben egy kapott (Ie) általános képletű vegyület — a képletben R_1 , R_3 , R_4 és n jelentése a fent megadott — racemátját rezolválással az optikailag aktív enantiomerekre szétválasztjuk; és/vagy egy (Ie) általános képletű vegyület alkálifémsó-ját egy kis szénatomszámú alkilezőszerrel reagáltatjuk; vagy egy (Ie) általános képletű vegyületet egy kis szénatomszámú alkán-karbonsav-anhidriddel, kis szénatomszámú alkanoil-halogeniddel, halogén-hangyasav- C_{1-4} alkil-észterrel, C_{1-3} alkoxi-acetil- vagy propionil-halogeniddel vagy egy kis szénatom-számú cikloalkán-karbonsav-halogeniddel reagáltatunk és/vagy egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciója során (Ie) általános képletű vegyületet kapunk. A fenti képletekben R_1 , R_3 , R_4 és n jelentése a fent megadott és Z halogénatomot — előnyösen klóratomot — képvisel. A reakciót oly módon végezhetjük el, hogy a (II) általános képletű vegyület alkálifémsó-ját — előnyösen nátriumsó-ját, vagy különösen előnyösen káliumsó-ját — egy (III) általános képletű amino-alkil-halogeniddel — előnyösen kloriddal — reagáltatjuk. A reakciót poláros szerves oldószerben (pl. metil-acetátban vagy előnyösen etil-acetátban), kb. 40—80°C-on vagy az oldószer forráspontján — etil-acetát esetében 77°C-on — kb. 1—17 órán át végezhetjük el. A reakciót bázis jelenlétében hajtjuk végre. E célra pl. kálium-hidroxidot acetonban vagy — előnyösen — kálium-karbonátot acetonban vagy kis szénatomszámú alkil-acetátban alkalmazhatunk. A kapott (Ie) általános képletű vegyületet szokásos módszerekkel — pl. kristályosítással — izolálhatjuk.

Az (Ie) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté történő átalakítás előtt — amennyiben racemátot kapunk — rezolválással az optikailag aktív enantiomerekre szétválaszthatjuk. Az (Ie) általános képletű vegyületek rezolválását a (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on példájában az A-reakció-sémán mutatjuk be. Más (Ie) általános képletű vegyületek rezolválásához szükség esetén más szokásos rezolválószereket is alkalmazhatunk.

A reakció-sémán az alábbi jelöléseket alkalmazzuk:

[S-(R,R)]tar = d-borkősav;
 [R-(R,R)]tar = l-borkősav;
 (+)B és (–)B = az (Ie') képletű vegyület — azaz (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on — (+)- illetve (–)-enantiomerje.

Az eljárás során az (Ie') képletű vegyület racemátját egy kis szénatomszámú alkanolos (pl. metanolos) közegben a rezolváló-szer — azaz d-borkősav, más kifejezéssel

5

S-(R,R)-2,3-dihidroxi-butándisav — forró metanolos oldatával kezeljük, majd a kapott oldatot szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten kristályosodni hagyjuk. A kiváló kristályos termék a rezolválószernek az (Ie') képletű vegyület (—)-enantiomerjével képezett sója, amelyet az A-reakciósémán (V) képletű vegyületnek jelölünk. Az (Ie') képletű vegyület (+)-enantiomerjének rezolválószerrel képezett sója az oldható só és ezt az A-reakciósémán a (IV) képletű vegyületnek nevezzük.

A (IV) képletű vegyület kapott oldatát bepároljuk, vizes közegben bázissal (pl. nátrium-hidroxiddal vagy — előnyösen — tömény ammónium-hidroxid-oldattal) kezeljük, szerves oldószerrel (pl. metilén-kloriddal) extraháljuk. A kapott nyers (+)-enantiomert az A-reakciósémán mint (VI) képletű vegyületet tüntetjük fel. A nyers (VI) képletű (+)-enantiomert oly módon tisztíthatjuk tovább, hogy egy kis szénatomszámú alkanolban (pl. metanolban) forrón oldjuk, majd az oldatot az l-borkósav [R-(R,R)-2,3-dihidroxi-butándisav] metanolos oldatával kezeljük. A fenti rezolválószernek a (+)-enantiomerrel képezett sóját kapjuk [az A-reakciósémán a (VII) képletű vegyület]. Ezt a sót vízben szuszpendáljuk, valamely bázissal (pl. tömény ammónium-hidroxid-oldattal) kezeljük, majd a képződő szuszpenziót szerves oldószerrel (pl. metilén-kloriddal) extraháljuk. Az (Ie'') képletű (+)-enantiomert az oldatból bepárlással izolálhatjuk. A kapott (+)-enantiomert az (Ie) általános képletű vegyületnek a továbbiakban ismertetésre kerülő reakcióiban felhasználhatjuk.

Az (V) képletű sót vizes közegben valamely bázissal (pl. nátrium-hidroxiddal vagy — előnyösebben — tömény ammónium-hidroxid-oldattal) kezeljük, majd a vizes szuszpenziót szerves oldószerrel (pl. metilén-kloriddal) extraháljuk és bepároljuk. Az (Ie''') képletű (—)-enantiomert kapjuk, amelyet az (Ie) általános képletű vegyületeknek a továbbiakban ismertetésre kerülő reakcióiban felhasználhatunk.

Az R₂ helyén kis szénatomszámú alkoxicsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy egy (Ie) általános képletű vegyület alkálifémsóját [ezt az (Ie) általános képletű vegyület és alkálifém-hidrid — pl. nátrium-hidrid - reakciójával állítjuk elő] kis szénatomszámú alkilezőszerrel (pl. dialkil-szulfáttal, előnyösen dimetil-szulfáttal) reagáltatjuk, aromás oldószerben (pl. toluolban vagy előnyösen benzolban). A reakciót a reakcióelegy forráspontján vagy annak közelében végezzük el, a reakcióidő kb. 10 perc és kb. 2 óra közötti időtartam. A kapott (I) általános képletű vegyületet szokásos módszerekkel (pl. kristályosítással) izolálhatjuk.

Az (Ie) általános képletű vegyületet valamely kis szénatomszámú alkán-karbonsav-

6

-anhidriddel (pl. propionsavanhidriddel, ecetsavanhidriddel) vagy kis szénatomszámú alkanoil-halogeniddal (pl. acetyl-, propionil- vagy butiril-bromiddal) acilezhetjük, adott esetben bázis (pl. piridin, trietil-amin vagy dimetil-anilin) jelenlétében, kb. szobahőmérséklet és kb. 115°C közötti hőmérsékleten.

5 Az R₂ helyén -O-C(O)-O(C₁₋₄ alkil)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy az (Ie) általános képletű vegyületet halogén-hangyasav-(C₁₋₄ alkil)-észterrel — pl. klór-hangyasav-etil-észterrel — reagáltatjuk bázikus oldószerben (pl. piridinben) jégfürdőhőmérsékleten. A kapott (I) általános képletű vegyületet szokásos módszerekkel (pl. kristályosítás) izolálhatjuk.

10 Az R₂ helyén -O-C(O)-(CH₂)_m-O-(C₁₋₃ alkil)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy az (Ie) általános képletű vegyületet valamely C₁₋₃ alkoxi-acetil- vagy -propionil-halogeniddal (pl. metoxi-acetil-kloriddal) reagáltatjuk, bázikus oldószerben (pl. piridinben), jégfürdőhőmérsékleten. A kapott (I) általános képletű vegyületet szokásos módszerekkel (pl. kristályosítás) izolálhatjuk.

15 Az R₂ helyén cikloalkil-karbonil-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (Ie) általános képletű vegyületet valamely cikloalkil-karbonsav-halogeniddal (pl. ciklopropán-karbonsav-kloriddal) reagáltatunk, bázikus oldószerben (pl. piridinben), jégfürdőhőmérsékleten, kb. 1—17 órán át. A kapott (I) általános képletű vegyületet szokásos módszerekkel (pl. extrakció) izolálhatjuk.

20 Az R₂ helyén hidroxilcsoporttól eltérő csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket megfelelő savaddíciós sóikká alakíthatjuk. A sóképzéshez a megfelelő szerves savakat (pl. ecetsav, oxálsav, malonsav, borkósav, almasav, citromsav, tejsav, maleinsav vagy fumársav) alkalmazhatjuk és megfelelő szerves oldószeres közegben (pl. etil-acetát, aceton, metanol vagy etanol) dolgozhatunk. Az R₂ helyén hidroxilcsoporttól eltérő csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket továbbá megfelelő szerves savakkal (pl. kénsav, hidrogén-bromid vagy előnyösen sósav) történő reagáltatással is megfelelő savaddíciós sóikká alakíthatjuk, kivéve azokat az eseteket, amikor a reakció során az R₂ csoport lehasadna. Az R₂ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a fentiekben ismertetett szerves vagy szervesetlen savakkal (előnyösen sósavval) megfelelő szerves oldószeres közegben (pl. etil-acetát) történő reagáltatással alakíthatjuk savaddíciós sóikká.

25 A kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű vegyületeket a B-reakciósémán feltüntetett módon állíthatjuk elő. A képletekben R₁ jelentése a fent megadott;

A B-reakciósémával kapcsolatban megjegyezzük, hogy az „eritro“ és „treo“ kifejezés a (X) és (XI) általános képletű vegyületekben a 2- és 3-helyzetben levő hidroxilcsoport és R_1 szubsztituens relatív konfigurációját jelenti. Közelebbről: az „eritro“ kifejezés azokat a vegyületeket jelöli, amelyekben a hidroxilcsoport és az R_1 szubsztituens a Fischer-féle ábrázolások képlet alapján a 2- és 3-helyzetet összekötő kötés azonos oldalán helyezkedik el. A „treo“ kifejezés olyan vegyületeket jelent, amelyekben a hidroxilcsoport és az R_1 szubsztituens a Fischer-féle ábrázolások képlet alapján a 2- és 3-helyzeteket összekötő kötés ellentétes oldalain található. A (XI) képletű eritro-vegyületet a Fischer-féle ábrázolással a (XII) képlettel jelöljük.

A (XI) képletű treo-vegyület képletét a Fischer-féle ábrázolás szerint a (XIII) képlettel jelöljük.

Az alábbi reakcióismertetés értelmében a (X) és (XI) képletű eritro-vegyületet racemát alakjában kapjuk és racemát alakjában alakítjuk tovább. A (X) és (XI) képletű treo-vegyületeket ugyancsak racemát alakjában kapjuk és racemát alakjában alakítjuk tovább.

A B-reakcióséma szerint a (VIII) képletű 2-amino-naftalin-1-tiolot valamely (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk — a képletben R_1 , R_2 és x jelentése a fent megadott — és ily módon (X) általános képletű vegyületet kapunk.

A reakciót oldószer nélkül vagy aromás oldószer (pl. benzol, toluol, xilol, etil-benzol vagy acetonitril) jelenlétében, katalitikus mennyiségű kálium-karbonát mint bázis jelenlétében, kb. 80—140°C-os hőmérsékleten, kb. 1—20 órán át, argon- vagy előnyösen nitrogén-atmoszférában hajthatjuk végre. A tényező, azonban előnyösen 1:1 molarányban alkalmazhatók.

Ha a reakciót nempoláros szerves oldószerben (előnyösen toluolban) végezzük el, a (X) általános képletű eritro- és treo-vegyületek keveréke keletkezik. A keveréket oly módon választhatjuk szét, hogy vízmentes szerves savval (pl. vízmentes klór-hidrogénnel) kezeljük, poláros szerves oldószerben (pl. etil-acetátban) és ily módon az eritro-vegyület hidrokloridját kapjuk. Az eritro-vegyület hidroklorid-sóját bázissal (pl. kálium-hidroxiddal vagy — előnyösen — nátrium-hidroxiddal) kezelve az eritro-vegyületet nyerjük.

Amennyiben a reakciót acetonitrilben, katalitikus mennyiségű kálium-karbonát mint bázis jelenlétében hajtjuk végre, a (X) általános képletű treo-vegyületet kapjuk. A (X) általános képletű treo-vegyületet a reakcióelegyből kromatografálással, majd átkristályosítással izolálhatjuk.

A (X) általános képletű vegyületet — mint már említettük — a reakciókörülményektől függően az eritro- és treo-vegyületek keveréke vagy a treo-vegyület alakjában kap-

juk. A következő lépésben a (X) általános képletű eritro-vegyületet alkalmazzuk.

A (X) általános képletű eritro-vegyületet szokásos módszerekkel hidrolizálhatjuk a (XI) általános képletű eritro-vegyületté. A hidrolízist pl. szerves savval (pl. sósavval vagy kénsavval) vagy alkáliával (pl. kálium-hidroxiddal vagy — előnyösen — nátrium-hidroxiddal) történő kezeléssel végezhethetjük el. A reakciót poláros szerves oldószerben (pl. valamely alkanolban, mint pl. propanolban vagy — előnyösen — etanolban) hajtjuk végre. A terméket szokásos módszerekkel (pl. kristályosítással) izolálhatjuk.

A (XI) általános képletű eritro-vegyületet olyan módon ciklizálhatjuk (II') általános képletű eritro-vegyületté — ahol R_1 a fenti jelentésű —, hogy katalitikus mennyiségű sav (pl. p-toluol-szulfonsav) jelenlétében, aromás oldószerben (pl. benzolban, xilolban vagy — előnyösen — toluolban (kb. 12—72 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett) forraljuk. A (II') általános képletű vegyület szokásos módszerekkel (pl. átkristályosítás) választhatjuk el.

A (X) általános képletű treo-racemátot oly módon ciklizálhatjuk (II'') általános képletű racemáttá (ahol R_1 a fenti jelentésű), hogy vizes szerves savban (pl. vizes kénsavban) visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A (II'') általános képletű vegyületet szokásos módszerekkel választhatjuk el.

A fenti reakciókban a (II) képlet a (II') képletű cisz-racemátot vagy a (II'') képletű transz-racemátot jelöli.

Amennyiben a fenti reakciókban (II') általános képletű vegyületet alkalmazunk, (I) általános képletű cisz-vegyületet kapunk.

A fenti reakciókban (II'') általános képletű vegyületet alkalmazva (I) általános képletű transz-vegyületet kapunk.

A (VIII) képletű 2-amino-naftalin-1-tiolot a következőképpen állítjuk elő:

Valamely bázis (pl. kálium-hidroxid vagy — előnyösen — nátrium-hidroxid) és alkilén-glikol (pl. etilén-glikol) oldathoz 2-amino-benzo[g]benzotiazolt adunk (utóbbi ismert vegyület és ismert módszerekkel állítható elő). A reakcióelegyet inert-atmoszférában (pl. nitrogén alatt) kb. 10—25 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd vízzel hígítjuk, és ecetsavval semlegesítjük. A vizes szuszpenziót étérrel extraháljuk és az oldószert eltávolítjuk. A kivánt (VIII) képletű 2-amino-naftalin-1-tiolot a maradékból szokásos módon nyerjük ki.

A (IX) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módszerekkel állíthatók elő. Ezek példaiként az alábbi vegyületeket említjük meg:

transz-3-(p-metoxi-fenil)-glicidát és
transz-3-(p-etoxi-fenil)-glicidát.

A (III) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módszerekkel állíthatók

elő. (III) általános képletű vegyületeként pl. az alábbi halogenidek alkalmazhatók:

- 2-(dimetil-amino)-etil-klorid;
- 2-(dimetil-amino)-etil-bromid;
- 2-(diethyl-amino)-etil-klorid;
- 2-(dipropil-amino)-etil-klorid és
- 3-(dimetil-amino)-propil-klorid.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sók kalciumantagonisták — közelébbről kalciumcsatorna-blokkolók — és ezért iszkémia kezelésére és vérnyomáscsökkentésre alkalmazhatók. Ezenkívül az (I) általános képletű vegyületek bizonyos esetekben az alábbi AtPase-teszt szerint kalmodulin-antagonista aktivitást mutatnak; ez szintén kedvező hatás.

Az (I) általános képletű vegyületek számos farmakológiai hatásait melegvérű állatokon az alábbi standard módszerekkel határozzuk meg.

Vérnyomáscsökkentés spontán hipertenzív patkányon

Minden teszthez 6—6 hím SH patkányt alkalmazunk. Az állatok testsúlyát feljegyezzük. Nem érzéstelenített és befogva tartott patkányok farkán a szisztolás vérnyomást (Hgmm) mérjük (a gyógyszer beadása előtt 6 kontroll meghatározást végzünk). A patkányokat előzetesen 5—10 percen át 32—34°C-on melegítjük. A szisztolás vérnyomást elzárásos karmantyúval mérjük.

A teszt-vegyületet a patkányoknak orálisan adjuk be 5% teszt-vegyületet tartalmazó akácia-gumi-készítmény formájában. A patkányok vérnyomását a teszt-vegyület orális beadása után órákon át mérjük. A teszt-vegyület vérnyomáscsökkentő hatása jelzi az antihipertenzív hatóanyagként való alkalmazhatóságot.

A kapott eredményeket az I. táblázat tartalmazza.

Tengerimalac-ileum assay — tónikus kontrakció

300—400 g testsúlyú hím tengerimalacokat elkábítunk és elvéreztetünk. Az állatok hasát felnyitjuk és a terminális ileumból 10—15 cm-t óvatosan eltávolítunk, megtisztítunk és alábbi összetételű Tyrode-oldatba helyezzük: NaCl (8 g/l), KCl (0,2 g/l), MgCl₂ (0,2 g/l), CaCl₂ (0,2 g/l), NaH₂PO₄ (0,05 g/l), NaHCO₃ (1,0 g/l) és glükóz (1 g/l). Az oldatot 37°C-on tartjuk és 95% oxigénből és 5% szén-dioxidból álló gáz alá helyezzük. Ileumdarabokat üvegbotra helyezünk és a külső longitudinális izomrétegen levő mezen-terikus csatlakozás hosszában lapos vágást ejtünk. A hosszanti izmot az alatta levő kör alakú izomtól enyhe vágással elválasztjuk [Rang, H.P.: Annals of N.Y. Academy of Science Vol. 144 576 (1964)]. A szövetet egyik végén a szövettartóhoz rögzítjük, míg másik végét fonál segítségével erő-transzducerrel kötjük össze és 37°C-on tartott, 95%

oxigénből és 5% szén-dioxidból álló gáz alá helyezett Tyrode-oldatban felfüggesztjük. Kezdetben 500 mg-os feszítést alkalmazunk és a szövetet az értékelés megkezdése előtt 60 percig egyensúlyra hagyjuk beállni. Ebben az időszakban 16 percenként megmossuk. Minden készítményt 16 perces időközönként 2 percen át annyi kálium-kloriddal kezelünk, hogy a fürdő K⁺ koncentrációja 2 percig 80 mMK legyen, majd friss oldattal mossuk. A K⁺-ionokkal való „kihívások” közötti 16 perces szünetet a kísérlet alatt megtartjuk. A K⁺ „kihívásra” való reagálások stabilizálódása után a teszt-vegyületet (potenciális kalciumbemenet-antagonista) a K⁺ kezelés előtt két perccel és a 2 perces kezelés alatt beadagoljuk a fürdőbe, majd a fürdőt tisztítjuk és friss oldattal mossuk. A teszt során a potenciális antagonistát logaritmikusan növekvő dózisokban adagoljuk (10⁻⁴ M értékig).

A teszt-vegyületnek az izom tónikus kontrakcióját gátló hatását tekintjük a kalciumcsatorna-blokkoló aktivitás mértékének. IC₅₀ értéknek azt a koncentrációt tekintjük, amelyben a teszt-vegyület az izom tónikus kontrakcióját 50%-kal gátolja.

A kapott eredményeket a II. táblázatban foglaljuk össze.

30 Calmodulin(CaM) — antagonista aktivitás (AtPase teszt)

A Calmodulin(CaM)-antagonista aktivitást a CaM-aktivált Ca²⁺-Mg²⁺-AtPase-aktivitás gátlása alapján, az alábbi teszttel határozzuk meg.

35 CaM-deficiens eritrocita-membránok készítése

Eritrocita-membránokat patkányból Luthra és tsai módszerével készítünk [Biochim. Biophys. Acta 418:180 (1976)] Töltött eritrocitákat 0,172 mólos trisz-HCl pufferrel (pH=7,6) háromszor mosunk. A „buffy-coat” frakciót óvatosan eltávolítjuk. Az eritrociták hemolízisét oly módon indukáljuk, hogy 20 ml 50%-os eritrocita-szuszpenzióhoz (0,172 mólos trisz-HCl-pufferben, pH=7,6), 280 ml desztillált vizet adunk. Ezután 27,000 g mellett 30 percen át centrifugáljuk; pellet alakjában 50 kapjuk az eritrocita-membránokat. A pelletet 1 millimól etilén-glikol-bisz-(ω-amino-etil-éter)-N,N,N',N'-tetraecetsavat (EGTA) tartalmazó 20 millimólos trisz-HCl-pufferrel (pH=7,6) háromszor mossuk és a következő mosásnál az EGTA-t elhagyjuk. Csaknem fehér „kísértetek” alakjában eritrocita-membránokat kapunk, amelyeket 18—18 millimólos hisztidin-imidazol-pufferrel (pH=7,1) egyszer mosunk, a kapott CaM-deficiens eritrocita-membrán-pelletet a fenti pufferben szuszpendálva kb. 2 mg/ml végső fehérje-koncentrációt nyerünk.

Ca²⁺-Mg²⁺-AtPase assay

Az AtPase assay lényegében a Gopinath és Vincenzi által leírtaknak felel meg [Bio-

chim. Biophys. Res. Commun. 77, 1203 (1977)]. A reakcióelegy 1,0 ml-es végső inkubációs térfogatban az alábbi komponenseket tartalmazza: 2 mM ATP, 18 mM—18 mM hisztidin-imidazol-puffer, pH=7,1, 0,1 mM EGTA, 3 mM EGTA, 3 mM MgCl₂, 80 mM NaCl, 15 mM KCl, 0,1 mM ouabain, CaM, 200 µg eritrocita-„kísértet“-fehérjék és a teszt-vegyület. Valamennyi kémcső CaCl₂-t (0,2 mM) tartalmaz, kivéve a Mg²⁺-ATPase meghatározására szolgáló kémcsövet. A reakciót ATP hozzáadásával megindítjuk és 37°C-on 30 percen át folytatjuk. A felszabaduló szerves foszfátot meghatározzuk. A fehérjét Lowry és tsai módszerével határozzuk meg [J. Biol. Chem. 193, 265 (1951)].

CaM-deficiens eritrocita-membránok Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase-t eredményeznek, amelyet a CAM az alap-aktivitás fölé stimulál. Az alap

Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase fajlagos aktivitása 10 nmól szerves foszfát/mg fehérje/perc, míg a maximálisan aktivált enzim megfelelő értéke 40—50 nmól szerves foszfát/mg fehérje/perc. Az alábbi tesztek során a CaM-koncentrációt 2 egységre állítjuk be (a CaM-egységeket a Sigma Chemical Company írta le). A teszt-vegyület aktivitását a CaM-stimulált aktivitás %-os gátlásában számítjuk ki. A %-os gátlás és a teszt-vegyület koncentráció-összefüggése alapján koncentráció-reagálás görbét szerkesztünk és grafikusan meghatározott IC₅₀ értéknek a teszt-vegyület 50%-os gátlást előidéző koncentrációját tekintjük.

A teszt-vegyületeknek a fenti teszt során mutatott aktivitását a II. táblázatban tüntetjük fel.

20

I. táblázat

Szisztólás vérnyomás SH patkányon

Teszt-vegyület	SBP /Δ Hgmm/	Időtartam /óra/
A	-67±7	19
B	-63±9	24

A fenti táblázatban a dózis 50 mg/kg p.o. Az alábbi teszt-vegyületeket alkalmazzuk:
A = (+)-cisz-2,3-dihidro-3-(acetil-oxi)-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;

40

B = (+)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on.

II. táblázat

Tengerimalac-ileum assay, tónikus kontrakció

Teszt-vegyület	Assay IC ₅₀ /M/	ATPase-teszt IC ₅₀ /µM/
A	1,3 x 10 ⁻⁶	5,4
B	1,1 x 10 ⁻⁶	>80
C	5,2 x 10 ⁻⁷	17,2
D	2,3 x 10 ⁻⁷	6,5
E	5,6 x 10 ⁻⁵	17,8
F	--	9,9
G	6,3 x 10 ⁻⁵	>80
H	4,6 x 10 ⁻⁵	52

13

Az alábbi teszt-vegyületeket alkalmazzuk:

A = (+)-cisz-2,3-dihidro-3-(acetyl-oxi)-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;

B = (+)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;

C = (±)-cisz-2,3-dihidro-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;

D = (±)-cisz-2,3-dihidro-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-3-(acetyl-oxi)-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;

E = (-)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;

F = (-)-cisz-2,3-dihidro-3-(acetyl-oxi)-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;

G = (±)-transz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on;

H = (±)-transz-2,3-dihidro-3-(acetyl-oxi)-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóikat szokásos gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. Az (I) általános képletű vegyületeket szokásos gyógyászati hordozóanyagok felhasználásával orális vagy parenterális adagolásra alkalmas gyógyászati készítmények alakjában konfekcionálhatjuk. E célra pl. szokásos szerves vagy szervesetlen hordozóanyagokat [pl. vizet, zselatint, laktózt, keményítőtől, magnézium-sztearátot, talkumot, növényi olajokat, gumikat, polialkilén-glikolokat] stb. alkalmazhatunk. A gyógyászati készítményeket szilárd formában (pl. tableta, kapszula, stb.) vagy folyékony alakban (pl. oldat, szuszpenzió vagy emulzió) állíthatjuk elő. A készítményekhez gyógyászati adjuváns anyagokat is adhatunk, így pl. tartósító-, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeálószerket, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat vagy puffereket). A gyógyászati készítmények továbbá gyógyászatilag értékes más anyagokat is tartalmazhatnak.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás emberen vagy melegvérű állatokon kalcium-antagonista aktivitás előidézésére oly módon, hogy hatékony mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy sóját tartalmazó gyógyászati készítményt adunk be.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás vérnyomás csökkentésére vagy iszkémia kezelésére miokardiális tartósság létrehozása révén az iszkémia folyamán, oly módon, hogy embernek vagy melegvérű állatoknak hatékony mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítményt adunk be.

A napi orális dózis meghatározása a szakember kötelező tudásához tartozik és a diltiazemmel hasonlítható össze. Az i.v. dózist a szakember ugyancsak meg tudja határozni és ez a diltiazem megfelelő értékével összehasonlítható. Megjegyezzük azonban, hogy a szükséges dózis egyénenként változik és semmiképpen sem korlátozza találmányunk körét.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányunkat a példákra korlátoznánk.

10 példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

2-amino-benzo[g]benzotiazol előállítása

15 N. (2-naftil)-tiokarbamidot adunk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 30–40°C-on tartjuk (belső hőmérséklet). Az adagolás befejeződése után további 80 ml tionil-kloridot adunk hozzá és a reakcióelegyet 50–55°C-on 20 4 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, 400 ml etil-acetáttal hígítjuk és szűrjük. A szűrlethez 400 ml vizet adunk és 25 tömény ammónium-hidroxid-oldattal megülosítjük. A vizes szuszpenziót 300 ml etil-acetáttal rázzuk, a terméket szűrjük és szárítjuk. 54,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 85%. Op.: 258–260°C.

2. példa

2-amino-naftalin-1-tiol előállítása

30 30,0 g nátrium-hidroxidnak 30 ml vízzel és 140 ml etilén-glikollal képezett oldatához 18,0 g 2-amino-benzo[g]benzotiazolt adunk. A reakcióelegyet nitrogén-atmoszférában 20 35 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk és 80 ml vízzel hígítjuk. Az elegyet lehűlés után szűrjük, majd a szűrletet jégfürdőn lehűtjük és ecetsavval semlegesítjük. A vizes szuszpenziót háromszor 40 200 ml éterrel extraháljuk, az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A maradékhoz háromszor 150 ml heptánt adunk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk (ezzel a lépéssel az ecetsav nyomait távolítjuk el). 45 15,4 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 97%, op.: 108–110°C. A termék mintája etanolos átkristályosítás után 109–110°C-on olvad. A termék levegőre érzékeny, ezért a szintézis következő lépésében azonnal fel kell használni.

3. példa

(±)-eritro- és treo-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter előállítása

55 15,0 g 2-amino-naftalin-1-tiol és 17,8 g transz-3-(p-metoxi-fenil)-glicidát 150 ml toluollal képezett elegyét nitrogén-atmoszférában keverés közben 17 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. 60 50 oldószert vákuumban eltávolítjuk. 35,0 g (±)-eritro- és treo-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter-keveréket kapunk, kitermelés: 97% (a 65 kapott olajban az eritro/treo arány NMR

15

spektroszkópiás meghatározás szerint 8:1). A cím szerinti vegyületek kapott keverékét vízmentes klór-hidrogénnel etil-acetátban kezeljük. 31,7 g (\pm)-eritro-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk, kitermelés: 88%. Op.: 172—174°C. A termék mintája metanol-éter-elegyből történő átkristályosítás után 183—185°C-on olvad (bomlás).
Analízis:

számított: C% = 60,07; H% = 5,28; N% = 3,34;
talált: C% = 59,87; H% = 5,35; N% = 3,33.

8,3 g hidroklorid-sót híg nátrium-hidroxiddal kezelünk, majd a vizes szuszpenziót etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószer eltávolítása után 7,5 g (\pm)-eritro-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter kapunk, kitermelés: 99%. A termék mintája éteres kristályosítás után 109—110°C-on olvad.

4. példa

(\pm)-eritro-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter előállítás

14,1 g 2-amino-naftalin-1-tiol és 16,6 g transz-3-(p-metoxi-fenil)-glicidát elegyét nitrogén-atmoszférában keverés közben előbb 140°C-on egy órán át, majd 165°C-on 6 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, majd acetonitril és etil-acetát elegyében oldjuk. Vízmentes klór-hidrogénes kezeléssel 22,6 g cím szerinti vegyület hidrokloridot kapunk, kitermelés: 67%, op.: 170—172°C.

5. példa

(\pm)-treo-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter előállítás

5,3 g 2-amino-naftalin-1-tiol, 6,2 g transz-3-(p-metoxi-fenil)-glicidát és 0,6 g kálium-karbonát 80 ml acetonitrillel képezett elegyét nitrogén-atmoszférában keverés közben 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, szűrjük és a szűrletet kb. 20 ml-re bepároljuk. A kristályokat leszűrjük. 1,4 g 2H-nafto[1,2-b]-1,4-tiazin-3(4H)-ont kapunk, op.: 211—212°C. A fenti termék (1,4 g) eltávolítása után kapott anyagot vákuumban bepároljuk. 11,0 g keveréket kapunk, amely (\pm)-treo-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észterből, 2H-nafto[1,2-b]-1,4-tiazin-3(4H)-onból és p-metoxi-benzaldehidből áll. A keveréket 120 g szilikagélt tartalmazó oszlopon kromatografáljuk. Az oszlopot 75 ml-es metilén-klorid-részletekkel eluáljuk. Az első hat részletet összegyűjtjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 1,1 g olajat kapunk, amelynek az NMR spektruma a p-metoxi-benzaldehidével azonos. Ugyanezzel az oldószerral végzett további eluálással (7—19, frakció) 1,0 g 2H-nafto[1,2-b]-1,4-tiazin-3(4H)-ont kapunk. A termék mintája etanolos átkristályosítás után 211—212°C-on

16

5 olvad. A (\pm)-treo-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter az oszlopról további metilén-kloridos eluálással nyerjük. A 20—35. sz. metilén-kloridos frakciót egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 1,2 g (\pm)-treo-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter kapunk, amelyet vízmentes klór-hidrogénnel etil-acetátban kezelve 1,1 g (\pm)-treo-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk, kitermelés 85%, op.: 139—140°C.

15 1,1 g hidroklorid-sót híg nátrium-hidroxid-oldattal kezelünk, majd a vizes szuszpenziót etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószer eltávolítása után 1,0 g (\pm)-treo-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter kapunk. A termék mintája éter-petroléter-elegyből végzett átkristályosítás után 32—34°C-on olvad.

Analízis:

25 számított: C% = 65,78; H% = 5,52; N% = 3,65;
talált: C% = 65,71; H% = 5,54; N% = 3,57.

6. példa

(\pm)-eritro-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-metoxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav előállítás

30 22,0 g (\pm)-eritro-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter és 36 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat 150 ml etanollal képezett elegyét 30 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyből kb. 100 ml etanolt eltávolítunk, majd 60 ml vízzel hígítjuk és 100 ml éterrel extraháljuk. A vizes oldatot lehűtjük ecetsavval megsavanyítjuk és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos oldatokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, végül az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 19,0 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek acetonitriles átkristályosítása után 17,1 g tiszta (\pm)-eritro-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk, kitermelés: 81%, op.: 171—173°C.

Analízis:

50 számított: C% = 65,03; H% = 5,19; N% = 3,79;
talált: C% = 64,83; H% = 5,35; N% = 3,76.

7. példa

(\pm)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

60 2,0 g (\pm)-eritro-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav, néhány p-toluol-szulfonsav-kristály és 150 ml toluol elegyét 72 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk. 1,7 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 89%, op.: 208—210°C. A termék mintája etil-acetátos átkristályosítás után 209—210°C-on olvad.

Analízis:

számított: C% = 68,37; H% = 4,88; N% = 3,99;
talált: C% = 68,36; H% = 4,96; N% = 4,40;

8. példa

(±)-transz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

2,0 g (±)-treo-3-[(2-amino-1-naftil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-metil-észter és 200 ml 20%-os vizes kénsav elegyét keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett másfél órán át forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, a kiváló kristályokat szűrjük és acetonitrilből átkristályosítjuk. 0,9 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 47%, op.: 232—234°C.

Analízis:

számított: C% = 68,37; H% = 4,88; N% = 3,99;
talált: C% = 68,09; H% = 4,86; N% = 4,06.

9. példa

(±)-cisz-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-benzoil)-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

1,4 g (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on, 0,6 g porított kálium-karbonát és 0,5 g 2-(dimetil-amino)-etil-klorid 30 ml etil-acetáttal képezett elegyét keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 3 órán át forraljuk, majd két ízben további 0,150—0,150 g 2-(dimetil-amino)-etil-kloridot adunk hozzá, 2 órás időközökben. A reakcióelegyet összesen 12 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük és szűrjük. A szűrletet etil-acetáttal hígítjuk, 40 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk, majd a maradékot (1,7 g) etil-acetát és éter elegyéből kristályosítjuk. 1,3 g cím szerinti vegyületet kapunk kitermelés: 81%, op.: 148—149°C

Analízis:

számított: C% = 68,23; H% = 6,20; N% = 6,63;
talált: C% = 68,03; H% = 6,11; N% = 6,54;

A fenti bázist (1,3 g) vízmentes klór-hidrogénnel etil-acetátban kezeljük, majd a kapott hidrokloridot aceton és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk. 1,3 g (±)-cisz-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk, kitermelés 83%, op.: 267—268°C.

Analízis:

számított: C% = 62,80; H% = 5,71; N% = 6,10;
talált: C% = 62,76; H% = 5,88; N% = 6,04.

10. példa

(±)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

1,1 g (±)-cisz-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidroklorid és

20 ml ecetsavanhidrid elegyét 100°C-on 17 órán át melegítjük. A reagens fölőseget vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot híg nátrium-hidroxid-oldat és etil-acetát között megosztjuk. Az etil-acetátos oldatot nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 1,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 99%. A termék mintája éteres kristályosítás után 122—124°C-on olvad.

Analízis:

számított: C% = 67,22; H% = 6,08; N% = 6,03;
talált: C% = 67,30; H% = 6,19; N% = 6,04.

15

1,1 g fenti bázist vízmentes klór-hidrogénnel etil-acetátban kezelünk. 1,0 g (±)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk. A termék mintája etanol és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után 238—239°C-on olvad.

25

Analízis:

számított: C% = 62,33; H% = 5,83; N% = 5,59;
talált: C% = 62,14; H% = 5,84; N% = 5,56.

11. példa

(±)-transz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

2,2 g (±)-transz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on, 1,0 g porított kálium-karbonát és 0,8 g 2-(dimetil-amino)-etil-klorid 50 ml etil-acetáttal képezett elegyét keverés közben 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd további háromszor 0,2 g 2-(dimetil-amino)-etil-kloridot adunk hozzá, 2 órás időközökben. A reakcióelegyet összesen 12 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot víz és metilén-klorid között megosztjuk. A metilén-kloridos oldatot vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 2,5 g terméket kapunk, amelyet etil-acetáttal átkristályosítunk. 2,0 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 76%, op.: 160—161°C.

Analízis:

számított: C% = 68,23; H% = 6,20; N% = 6,63;
talált: C% = 68,01; H% = 6,41; N% = 6,76.

55

2,0 g fenti bázist etil-acetátban vízmentes klór-hidrogénnel kezelünk. 2,0 g (±)-transz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk, kitermelés: 92%, op.: 194—195°C. A termék mintája acetonos átkristályosítás után 194—195°C-on olvad.

Analízis:

számított: C% = 62,80; H% = 5,71; N% = 6,10;
talált: C% = 62,69; H% = 5,59; N% = 6,28.

65

12. példa

(±)-transz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítása

1,1 g (±)-transz-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidroklorid és 20 ml ecetsavanhidrid elegyét 100°C-on 17 órán át melegítjük. A reagens fölöslegét vákuumban eltávolítjuk és a maradékot etil-acetát és híg nátrium-hidroxid-oldat között megosztjuk. Az etil-acetátos oldatot nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 1,0 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 91%. A termék mintája éter-petroléter-elegyből végzett kristályosítás után 122–123°C-on olvad.

Analízis:

számított: C% = 67,22; H% = 6,08; N% = 6,03;
talált: C% = 67,07; H% = 6,21; N% = 5,98.

1,0 g fenti bázist etil-acetátban vízmentes klór-hidrogénnel kezelünk. 0,7 g (±)-transz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk, kitermelés: 65%, op.: 156–157°C.

Analízis:

számított: C% = 62,33; H% = 5,83; N% = 5,59;
talált: C% = 62,19; H% = 6,06; N% = 5,60.

13. példa

(-)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-[S-(R,R)]-2,3-dihidroxi-butándioát előállítása

11,9 g (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on és 600 ml metanol forró oldatát 4,23 g d-borkősav 200 ml metanollal képezett forró oldatával elegyítjük. Az átlátszó oldatot szobahőmérsékleten 17 órán át kristályosítjuk. A kiváló kristályokat szűrjük és szárítjuk. 8,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 195–197°C (bomlás). A terméket 650 ml metanolból egyszer átkristályosítva 5,9 g (-)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-[S-(R,R)]-2,3-dihidroxi-butándioát-szemihidrátot kapunk, kitermelés: 72%, op.: 202–204°C (bomlás); $[\alpha]_D^{25} = -16,92^\circ$ (c=0,56%, metanol).

Analízis:

számított: C% = 57,81; H% = 5,72; N% = 4,81;
talált: C% = 57,64; H% = 5,50; N% = 4,85.

14. példa

(-)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítása

5,9 g (-)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk, kitermelés: 90%, op.: 259–261°C; $[\alpha]_D^{25} = -20,45^\circ$ (c=0,518%, metanol).

to [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-[S-(R,R)]-2,3-dihidroxi-butándioát-szemihidrátot és 50 ml víz oldatát tömény ammónium-hidroxid-oldattal megbontjuk. A képződő szuszpenziót háromszor 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-kloridos oldatokat 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 4,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 98%.

10 A termék mintája etil-acetátos átkristályosítás után 170–171°C-on olvad;

15 $[\alpha]_D^{25} = -42,09^\circ$ (c=0,64%, metanol). A cím szerinti vegyület CDCl_3 -ban Eu(TFC)₃ királis eltolási reagens jelenlétében felvett 100 MHz NMR spektruma azt mutatja, hogy a minta tiszta enantiomer.

Analízis:

számított: C% = 68,23; H% = 6,20; N% = 6,63;
talált: C% = 68,09; H% = 6,21; N% = 6,64.

20 4,5 g fenti bázist etil-acetátban vízmentes klór-hidrogénnel kezelünk. A kapott hidrokloridot metanol-etanol-elegyből átkristályosítjuk. 4,3 g (-)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk, kitermelés: 90%, op.: 259–261°C; $[\alpha]_D^{25} = -20,45^\circ$ (c=0,518%, metanol).

Analízis:

30 számított: C% = 62,80; H% = 5,71; N% = 6,10;
talált: C% = 62,68; H% = 5,91; N% = 6,20.

15. példa

(+)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-[R-(R,R)]-2,3-dihidroxi-butándioát előállítása

A 13. példa szerint nyert egyesített anyagokat szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml vízben tömény ammónium-hidroxid-oldattal hozzáadásával megbontjuk, majd a kapott szuszpenziót háromszor 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 7,6 g nyers (+)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-ont kapunk.

7,6 g fenti bázist 380 ml forró metanolban oldunk és az oldatot 2,7 g l-borkősav 100 ml metanollal képezett forró oldatával elegyítjük. Az oldatot szobahőmérsékleten 6 órán át kristályosítjuk. A kiváló kristályokat szűrjük és szárítjuk. 7,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 201–203°C (bomlás). A terméket 700 ml metanolból egyszer átkristályosítjuk. 6,7 g (+)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-[R-(R,R)]-2,3-dihidroxi-butándioát-szemihidrátot kapunk, kitermelés: 82%, op.: 202–204°C (bomlás); $[\alpha]_D^{20} = +19,43^\circ$ (c=0,45%, metanol).

Analízis:

65 számított: C% = 57,81; H% = 5,72; N% = 4,81;
talált: C% = 57,69; H% = 5,86; N% = 4,88.

16. példa

(+)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

6,7 g (+)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-[R-(R,R)]-2,3-dihidroxi-butándioát-szemihidrátot 50 ml vízzel képezett oldatában tömény ammónium-hidroxid-oldattal megbontunk. A képződő szuszpenziót háromszor 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-kloridos extraktumokat 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 4,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 98%. A termék mintája etil-acetátos átkristályosítás után 170–172°C-on olvad, $[\alpha]_D^{25} = +39,98^\circ$ (c=0,48, metanol).

Analízis:

számított: C%=68,23; H%=6,20; N%=6,63;
talált: C%=68,04; H%=6,20; N%=6,74.

5,0 g fenti bázist etil-acetátban vízmentes klór-hidrogénnel kezelünk. Metanol és etil-acetát elegyből történő átkristályosítás után 4,2 g (+)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokoridot kapunk, op.: 260–262°C; $[\alpha]_D^{25} = +18,52^\circ$ (c=0,54%, metanol). Kitermelés: 78%.

Analízis:

számított: C%=62,80; H%=5,93; N%=6,10;
talált: C%=62,60; H%=6,16; N%=6,11.

17. példa

(-)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

3,0 g (-)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokorid és 5 ml ecetsavanhidrid elegyét 100°C-on 17 órán át keverjük. A reagens fölöslegét vákuumban eltávolítjuk és a maradékhoz jegesvizet adunk. A képződő szuszpenziót tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 10 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Amorf anyag alakjában 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 83%; $[\alpha]_D^{25} = -10,1^\circ$ (c=0,57%, metanol).

Analízis:

számított: C%=67,22; H%=6,08; N%=6,03;
talált: C%=66,87; H%=6,20; N%=6,00.

2,5 g fenti bázist etil-acetátban vízmentes klór-hidrogénnel kezelünk. Aceton és éter elegyből történő átkristályosítás után 2,4 g (-)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokoridot kapunk, op.: 228–230°C; $[\alpha]_D^{25} = -2,42^\circ$ (c=0,57%, metanol).

12

Analízis:

számított: C%=62,33; H%=5,83; N%=5,59;
talált: C%=62,20; H%=6,05; N%=5,57.

5

18. példa

(+)-cisz-(3-acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

10

3,6 g (+)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokorid és 6 ml ecetsavanhidrid elegyét 100°C-on 7 órán át keverjük. A reagens fölöslegét

15

vákuumban eltávolítjuk és a maradékhoz jegesvizet adunk. A képződő szuszpenziót tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-kloridos extraktumokat

20

15 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Amorf anyag alakjában 3,6 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 98%; $[\alpha]_D^{25} = +11,02$ (c=0,56%, metanol).

25

Analízis:

számított: C%=67,22; H%=6,02; N%=6,03;
talált: C%=66,96; H%=6,20; N%=5,96.

3,6 g fenti bázist etil-acetátban vízmentes klór-hidrogénnel kezelünk. Aceton-éter-

30

elegyből történő átkristályosítás után 3,3 g (+)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-4(5H)-on-hidrokoridot kapunk, kitermelés: 87%; op.: 229–231°C; $[\alpha]_D^{25} = +4,72^\circ$ (c=0,52%, metanol).

35

Analízis:

számított: C%=62,33; H%=5,83; N%=5,59;
talált: C%=62,25; H%=5,92; N%=5,50.

40

19. példa

(±)-cisz-3-[(etoxi-karbonil)-oxi]-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

45

0,8 g (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on és 10 ml piridin (kálium-hidroxid felett szárított) oldathoz jégfürdőn 0,4 g klór-hangyasav-etil-

50

észtert csepegtetünk. A reakcióelegyet fagyasztószekrényben egy éjjelen át szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot éter és 10 ml nátrium-hidroxid-oldat között megosztjuk. Az éteres oldatot nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 0,9 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 97%. A termék mintája éter-petroléter-elegyből történő kristályosítás után 168–169°C-on olvad.

60

Analízis:

számított: C%=65,57; H%=6,11; N%=5,67;
talált: C%=65,41; H%=6,31; N%=5,53.

0,9 g fenti bázist acetonban vízmentes klór-hidrogénnel kezelünk. 0,93 g (±)-cisz-3-[(etoxi-karbonil)-oxi]-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-

65

-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokoridot kapunk, kitermelés: 96%; op.: 138–140°C. Analízis: számított: C% = 61,07; H% = 5,90; N% = 5,28; talált: C% = 61,00; H% = 6,16; N% = 5,33.

20. példa

(±)-cisz-2,3-dihidro-3-metoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto-[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

1,6 g (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on 30 ml benzollal képezett oldatához 0,21 g nátrium-hidridet (50%-os ásványolajos diszperzió) adunk majd az elegyet egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezután hűtés közben 0,6 g dimetil-szulfátot csepegtetünk hozzá és szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük. A reakcióelegyet jegesvízbe öntjük és a vizes szuszpenziót háromszor 75 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített oldatokat 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 0,9 g maradékot nyerünk. A maradék éteres kristályosítása után 0,2 g reagálatlan tiazepin-kiindulási anyagot kapunk. A tiazepin-kiindulási anyagot leszűrjük, az anyalúgot szárazra pároljuk és a maradékot acetonnal vímentes klór-hidrogénnel kezeljük. Acetonos átkristályosítás után 0,35 g (±)-cisz-2,3-dihidro-3-metoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto-[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk, kitermelés: 23%; op.: 242–243°C. Analízis:

számított: C% = 63,48; H% = 6,18; N% = 5,92; talált: C% = 63,29; H% = 6,01; N% = 5,89.

0,35 g fenti hidrokloridot tömény ammónium-hidroxid-oldattal kezelünk és a vizes szuszpenziót éterral extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 0,25 g (±)-cisz-2,3-dihidro-3-metoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-ont kapunk, kitermelés: 78%. A termék mintája éter-petroléter-elegyből történő kristályosítás után 118–120°C-on olvad.

Analízis:

számított: C% = 68,79; H% = 6,47; N% = 6,42; talált: C% = 68,89; H% = 6,55; N% = 6,32.

21. példa

(±)-cisz-2,3-dihidro-3-[4-metoxi-acetil]-oxi]-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

2,0 g (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on és 25 ml, kálium-hidroxid felett szárított piridin oldatához jégfürdőhőmérsékleten 0,9 g metoxi-acetil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd

vákuumban bepároljuk és a maradékot etil-acetát és híg ammónium-hidroxid-oldat között megosztjuk. Az egyesített etil-acetátos oldatokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 2,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 48%. Amorf anyag. Analízis:

számított: C% = 65,57; H% = 6,11; N% = 5,66; talált: C% = 65,56; H% = 6,13; N% = 5,56.

2,3 g fenti bázist acetonnal vímentes klór-hidrogénnel kezelünk. Acetonos átkristályosítás után 2,3 g (±)-cisz-2,3-dihidro-3-[4-(metoxi-acetil)-oxi]-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk, op.: 241–242°C.

Analízis:

számított: C% = 61,06; H% = 5,88; N% = 5,27; talált: C% = 60,88; H% = 5,92; N% = 5,24.

22. példa

(±)-cisz-3-[(ciklopropil-karbonil)-oxi]-2,3-dihidro-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

2,0 g (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on és 25 ml piridin oldatához jégfürdő hőmérsékleten 0,9 g ciklopropán-karbonsav-kloridot adunk. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 17 órán át állni hagyjuk, majd bepároljuk. A maradékot vízben felvesszük és tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A vizes szuszpenziót háromszor 60 ml etil-acetáttal extraháljuk az egyesített etil-acetátos extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 2,3 g amorf cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 100%.

Analízis:

számított: C% = 68,55; H% = 6,16; N% = 5,71; talált: C% = 68,31; H% = 6,22; N% = 5,63.

2,3 g fenti bázist acetonnal vímentes klór-hidrogénnel kezelünk. 1,7 g (±)-cisz-3-[(ciklopropil-karbonil)-oxi]-2,3-dihidro-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk, kitermelés: 85%; op.: 186–187°C.

Analízis:

számított: C% = 63,81; H% = 5,93; N% = 5,31; talált: C% = 64,01; H% = 6,14; N% = 5,58.

55

23. példa

(±)-cisz-5-[(2-(diethyl-amino)-etil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto-[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on, 2,0 g kálium-karbonát és 1,8 g 2-(diethyl-amino)-etil-klorid 100 ml etil-metoxi-fenil-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on, 2,0 g kálium-karbonát és 1,8 g 2-(diethyl-amino)-etil-klorid 100 ml etil-acetáttal képezett elegyét keverés közben

2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd további négyszer 0,5 g 2-(diethyl-amino)-etil-kloridot adunk hozzá, 2 órás időközökben. A reakcióelegyet összesen 12 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, etil-acetátot és vizet adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. Éteres kristályosítás után 4,9 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 87%; op.: 124—125°C.

Analízis:

számított: C% = 69,31; H% = 6,71; N% = 6,22;
talált: C% = 69,35; H% = 6,58; N% = 6,16.

4,9 g fenti bázist acetonban vízmentes klór-hidrogénnel kezelünk. 4,5 g (\pm)-cisz-5-[2-(diethyl-amino)-etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk. Kitermelés: 211—212°C.

Analízis:

számított: C% = 64,12; H% = 6,42; N% = 5,75;
talált: C% = 63,91; H% = 6,49; N% = 5,52.

24. példa

(\pm)-cisz-3-(acetyl-oxi)-5-[2-(diethyl-amino)-etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

2,5 g (\pm)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(diethyl-amino)-etil]-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidroklorid és 25 ml ecetsavanhidrid elegyét 100°C-on keverés közben 17 órán át melegítjük. A reagens főlegét eltávolítjuk és a maradékot etil-acetáttal átkristályosítjuk. 2,5 g (\pm)-cisz-3-(acetyl-oxi)-5-[2-(diethyl-amino)-etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk, kitermelés: 93%; op.: 211—212°C.

Analízis:

számított: C% = 63,56; H% = 6,29; N% = 5,29;
talált: C% = 63,32; H% = 6,41; N% = 5,30.

A fenti hidroklorid mintáját vizes közegben tömény ammónium-hidroxid-oldattal kezeljük, majd a vizes szuszpenziót éterrel extraháljuk. Az éteres oldatokat vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. Éteres kristályosítás után 148—149°C-on olvadó (\pm)-cisz-3-(acetyl-oxi)-5-[2-(diethyl-amino)-etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-t kapunk.

Analízis:

számított: C% = 68,27; H% = 6,55; N% = 5,69;
talált: C% = 68,43; H% = 6,59; N% = 5,68.

25. példa

(\pm)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-5-[3-(dimethyl-amino)-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

1,7 g (\pm)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4-

(5H)-on, 0,75 g kálium-karbonát és 0,7 g 3-(dimethyl-amino)-propil-klorid 30 ml etil-acetáttal képezett oldatát keverés közben 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd 2 órás időközökben négyszer további 0,2—0,2 g 3-(dimethyl-amino)-propil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazása mellett összesen 12 órán át forraljuk, majd az elegyet etil-acetátot és vizet adunk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 2,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 100%. A termék mintája éteres kristályosítás után 123—124°C-on olvad.

Analízis:

számított: C% = 68,78; H% = 6,46; N% = 6,42;
talált: C% = 68,92; H% = 6,44; N% = 6,43.

20 2,1 g fenti bázist acetonban vízmentes klór-hidrogénnel kezelünk. 1,3 g (\pm)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-5-[3-(dimethyl-amino)-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk. A termék mintája acetonnitriles átkristályosítás után 234—235°C olvad.

Analízis:

számított: C% = 63,48; H% = 6,18; N% = 5,92;
talált: C% = 63,68; H% = 6,30; N% = 6,30.

26. példa

(\pm)-cisz-3-(acetyl-oxi)-2,3-dihidro-5-[3-(dimethyl-amino)-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

35 2,6 g (\pm)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-5-[3-(dimethyl-amino)-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidroklorid és 25 ml ecetsavanhidrid elegyét keverés közben 17 órán át 100°C-on melegítjük. A reagens főlegét vákuumban eltávolítjuk és a maradékot vízben oldjuk. A vizes oldatot tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és háromszor 75 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 2,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 84%. A termék mintája éteres kristályosítás után 98—99°C-on olvad.

Analízis:

számított: C% = 67,76; H% = 6,32; N% = 5,85;
talált: C% = 67,58; H% = 6,58; N% = 5,68.

55

2,2 g fenti bázist acetonos közegben vízmentes klór-hidrogénnel kezelünk. Acetonos átkristályosítás után 1,2 g (\pm)-cisz-3-(acetyl-oxi)-2,3-dihidro-5-[3-(dimethyl-amino)-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk, kitermelés: 52%; op.: 135—137°C.

Analízis:

számított: C% = 62,96; H% = 6,07; N% = 5,44;
talált: C% = 62,76; H% = 6,26; N% = 5,50.

65

27

27. példa

(±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(metil-(fenil-metil)-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

2,8 g (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on, 1,0 g porított kálium-karbonát, 1,3 g porított kálium-jodid és 1,5 g β-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-klorid 75 ml etil-acetáttal képezett elegyét keverés közben 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd 2, 3 és 10 órás időközben 0,5 g-os részletekben összesen 1,5 g további β-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet összesen 17 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel hígítjuk. A vizes szuszpenziót kétszer 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert eltávolítjuk. 5,9 g terméket kapunk, amelyet 80 g szilikagélt tartalmazó oszlopon kromatografálunk és 30 ml-es részletekben etil-acetáttal eluálunk. Az 5—9. sz. frakciót egyesítjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 1,25 g amorf cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 32%.

Analízis:

számított: C% = 72,27; H% = 6,07; N% = 5,62;
talált: C% = 72,33; H% = 6,32; N% = 5,65.

28. példa

(±)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(N-metil-N-benzil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítás

1,5 g (±)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(N-metil-N-benzil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on és 25 ml piridin oldatához jégfürdő hőmérsékleten 0,5 g acetil-kloridot csepegtetünk és az oldatot 2 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot vizes közegben tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A vizes szuszpenziót etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 1,5 g nyers amorf cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 92%.

1,5 g fenti bázist acetonban vízmentes klór-hidrogénnel kezelünk. 1,1 g (±)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(N-metil-N-benzil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk. Kitermelés: 69%; op.: 228—229°C.

Analízis:

számított: C% = 66,71; H% = 5,78; N% = 4,86;
talált: C% = 66,30; H% = 5,71; N% = 4,83.

29. példa**Tabletták készítése**

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
5 1. (±)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidroklorid	100 200
10 2. Laktóz	100 200
3. Poli(vinilpirrolidon) (PVP)	10 20
4. Módosított keményítő	10 20
5. Magnézium-sztearát	3 6
	223 mg 446 mg
15 1) Az 1., 2. és 4. komponenst összekeverjük és PVP-el vízben vagy alkoholban granuláljuk.	
2) A granulátumot 45°C-on szárítjuk.	
3) A szárított granulátumot megfelelő malomban megőröljük.	
20 4) Az 5. sz. komponenst hozzáadjuk, három percen át összekeverjük, majd megfelelő szerszámon préseljük.	

29. példa**Kapszulák készítése**

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
30 1. (±)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidroklorid	100 200
2. Kukoricakeményítő (előzselatinált)	50 80
3. Módosított keményítő	10 20
4. Talkum	20 20
5. Magnézium-sztearát	1 2
	181 mg 322 mg
40 1) Az 1—3. sz. komponenst összekeverjük és vízzel nedvesen granuláljuk. Ezután 45°C-on egy éjjelen át szárítjuk.	
2) Megfelelő szitán átszitáljuk és megfelelő malomban megőröljük.	
45 3) A 4. és 5. sz. komponenst hozzáadjuk és 5 percen át keverjük.	
4) Megfelelő kapszulákba töltjük.	

31. példa**Parenterális adagolásra alkalmas oldat készítése**

Komponens	Mennyiség, mg/ml
55 1. (±)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-nafto [1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on-hidroklorid	10
2. benzil-alkohol	10
3. Szorbit	38
4. Sósav q.s. pH	3—7
60 5. Nátrium-hidroxid q.s. pH	3—7
6. Injekciós célokra alkalmas víz q.s.	1 ml
65 A fenti parenterális adagolásra alkalmas oldat készítésénél a „q.s.” kifejezés a szükséges mennyiséget jelenti.	

15

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű nafto[1,2-b]-1,4-tiazepinon-származékok — a képletben R_1 jelentése egy kis szénatomszámú alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport; R_2 jelentése hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkanol-oxi- vagy kis szénatomszámú cikloalkil-karbonil-oxi-csoport vagy -O-C(O)O-(C_{1-4} alkil)-csoport vagy -O-C(O)(CH_2) $_m$ -O-(C_{1-3} alkil)-csoport; R_3 és R_4 jelentése külön-külön kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy egyikük fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport is lehet n értéke 2, 3 vagy 4 és m értéke 1 vagy 2 — és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet — a képletben R_1 jelentése a fent megadott — valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — a képletben R_3 , R_4 és n jelentése a fent megadott és Z jelentése halogénatom — és kívánt esetben egy kapott (Ie) általános képletű vegyület — a képletben R_1 , R_3 , R_4 és n jelentése a fent megadott — racemátját rezolválással az optikailag aktív enantiomerekre szétválasztjuk; és/vagy egy (Ie) általános képletű vegyület alkálifém-sóját egy kis szénatomszámú alkilezőszerrel reagáltatjuk; vagy egy (Ie) általános képletű vegyületet egy kis szénatomszámú alkán-karbonsav-anhidriddel, kis szénatomszámú alkanol-halogeniddel, halogén-hangyasav- C_{1-4} alkil-észterrel, C_{1-3} alkoxi-acetil- vagy -propionil-halogeniddel vagy egy kis szénatomszámú cikloalkán-karbonsav-halogeniddel reagáltatunk és/vagy egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás cisz-konfigurációjú vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás (+)-cisz-konfigurációjú vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R_1 helyén 4-(kis szénatomszámú alkoxi)-fenil-csoportot és R_2 helyén hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy kis szénatomszámú cikloalkil-karbonil-oxi-csoportot vagy -O-C(O)-(CH₂) $_m$ -O-(C_{1-3} alkil)-csoportot vagy -O-(C/O)-O-(C_{1-4} alkil)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R_1 helyén 4-(kis szénatomszámú alkoxi)-fenil-csoportot, R_2 helyén kis szénatomszámú alkanol-oxi-csoportot és R_3 és R_4 helyén egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben n értéke 2 vagy 3, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

10. Az 5. igénypont szerinti eljárás R_1 helyén 4-metoxi-fenil- vagy 4-etoxi-fenil-csoportot, R_2 helyén acetil-oxi- vagy propionil-oxi-csoportot és R_3 és R_4 helyén metil- vagy etilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben n értéke 2, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

15. Az 6. igénypont szerinti eljárás R_1 helyén 4-metoxi-fenil-csoportot, R_2 helyén acetil-oxi-csoportot és R_3 és R_4 helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

20. Az 7. igénypont szerinti eljárás R_1 helyén 4-metoxi-fenil-csoportot, R_2 helyén acetil-oxi-csoportot és R_3 és R_4 helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

25. Az 8. igénypont szerinti eljárás (\pm)-cisz-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

30. Az 9. igénypont szerinti eljárás (\pm)-cisz-3-(acetil-oxi)-2,3-dihidro-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

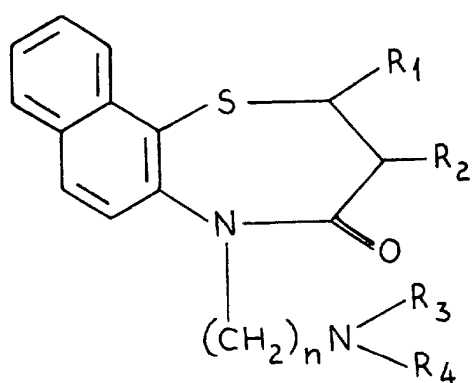
35. Az 10. igénypont szerinti eljárás (+)-cisz-2,3-dihidro-3-hidroxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

40. Az 11. igénypont szerinti eljárás (+)-cisz-3-(acetil-oxi)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-nafto[1,2-b]-1,4-tiazepin-4(5H)-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

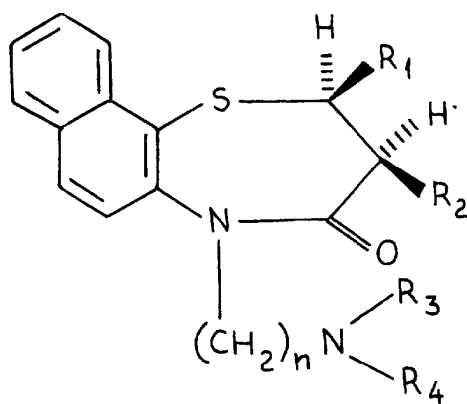
45. Az 12. eljárás gyógyászati készítmények — különösen iszkémia és/vagy magas vérnyomás kezelésére vagy megelőzésére szolgáló készítmények — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése az 1. igénypontban megadott — vagy

55. gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját és kívánt esetben egy vagy több további az (I) általános képletű vegyületekkel szinergikus hatást nem mutató gyógyászatilag értékes anyagot galenikus formára hozunk.

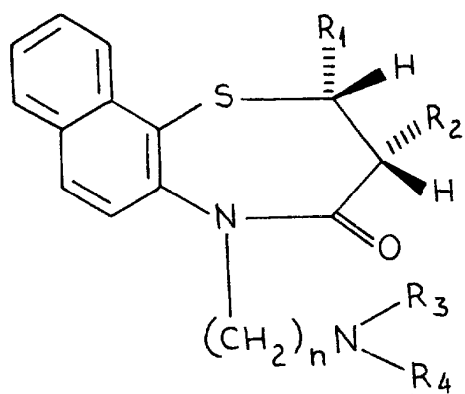
4 lap rajz képletekkel



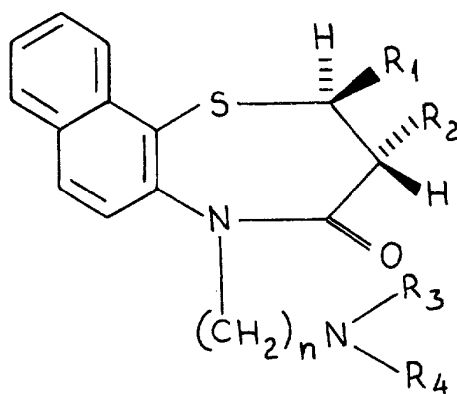
(1)



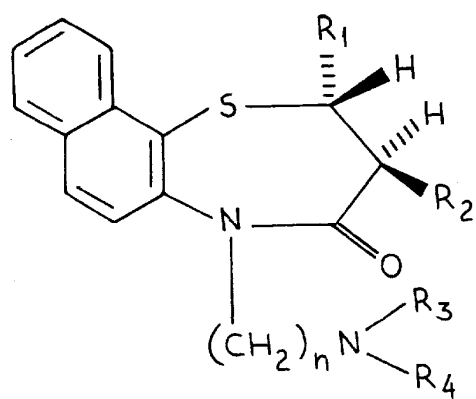
(1a)



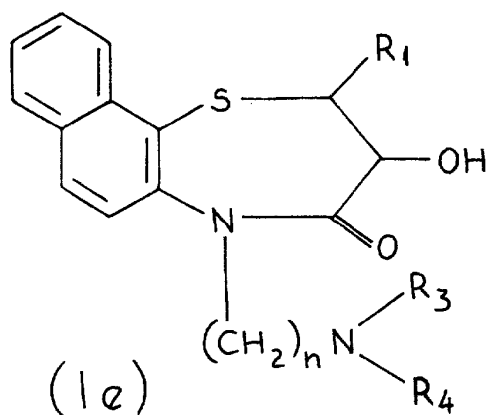
(1b)



(1c)

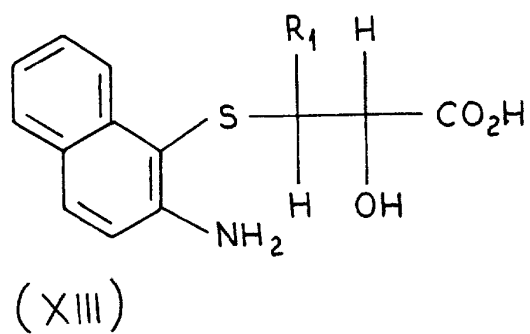
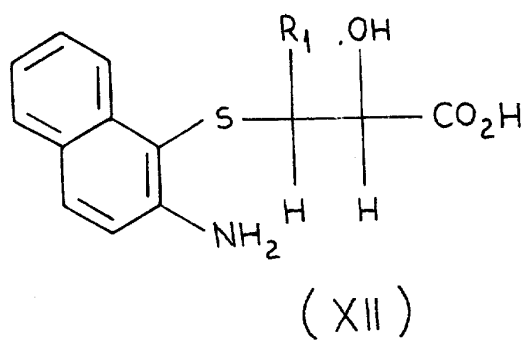
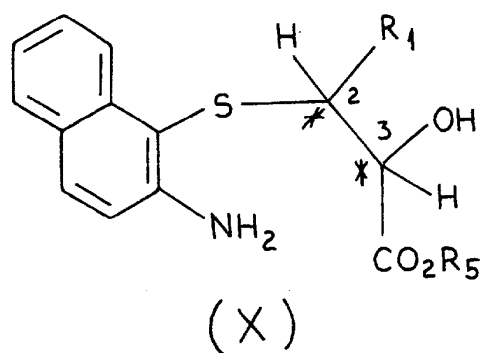
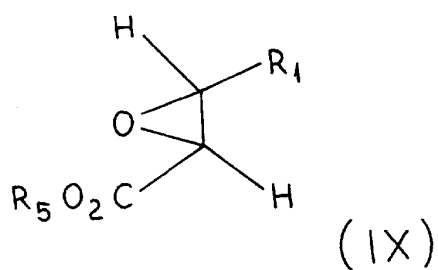
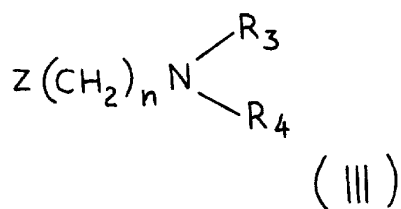
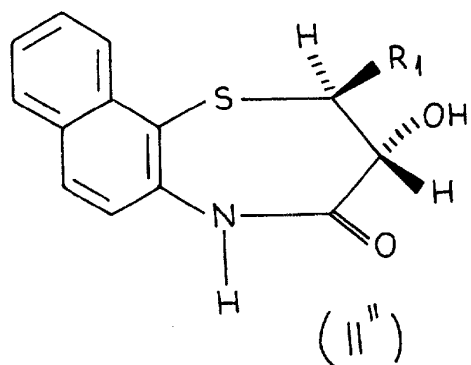
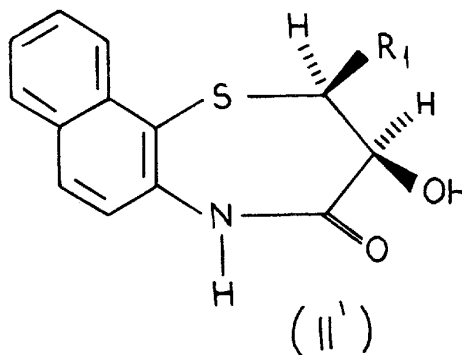
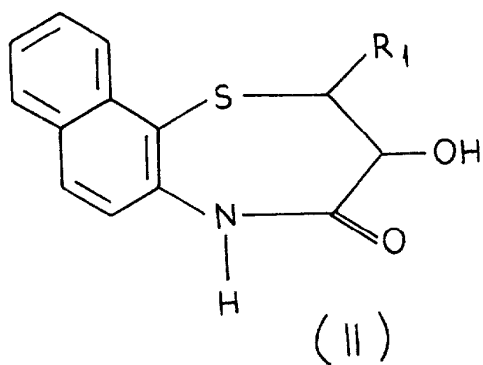


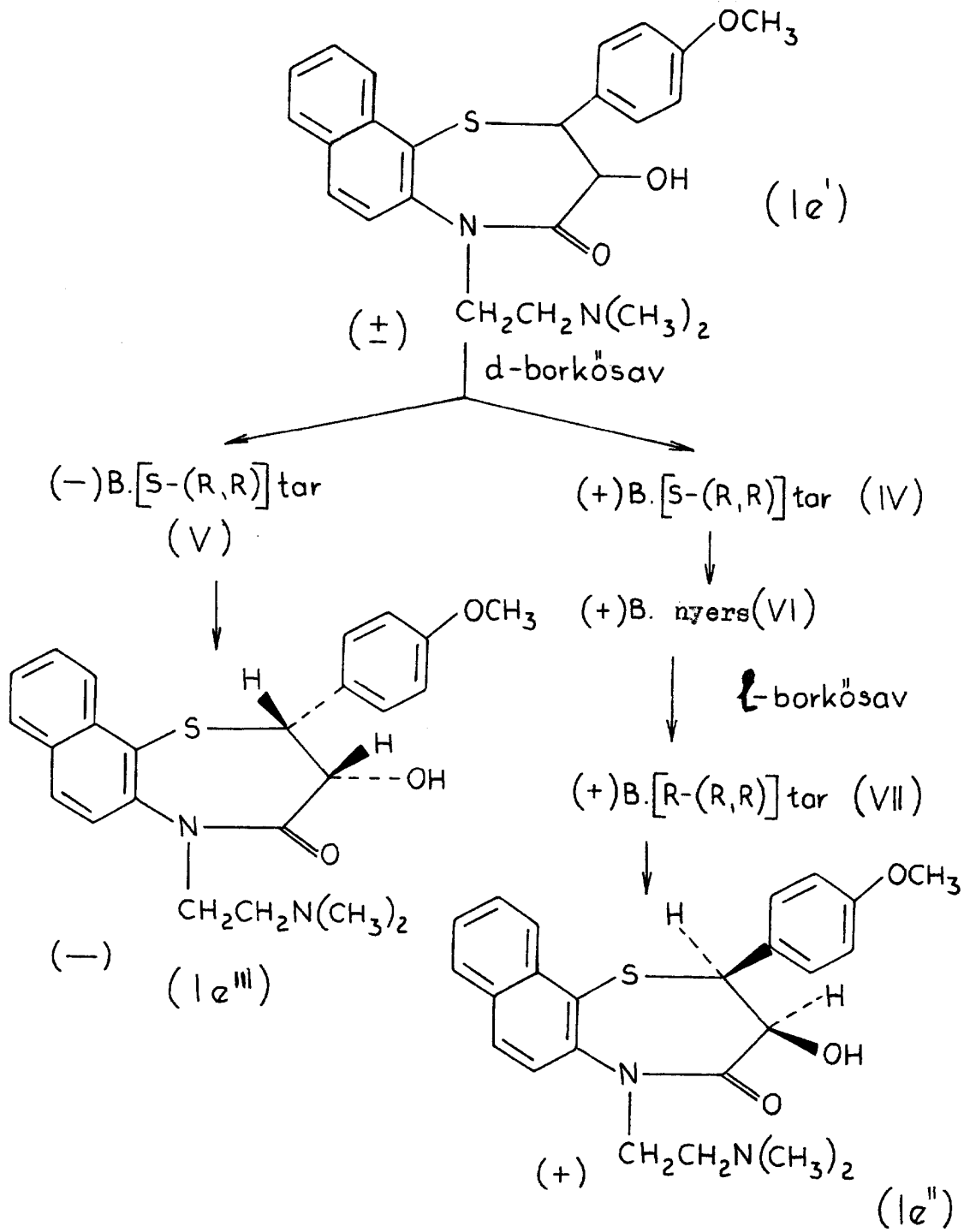
(1d)

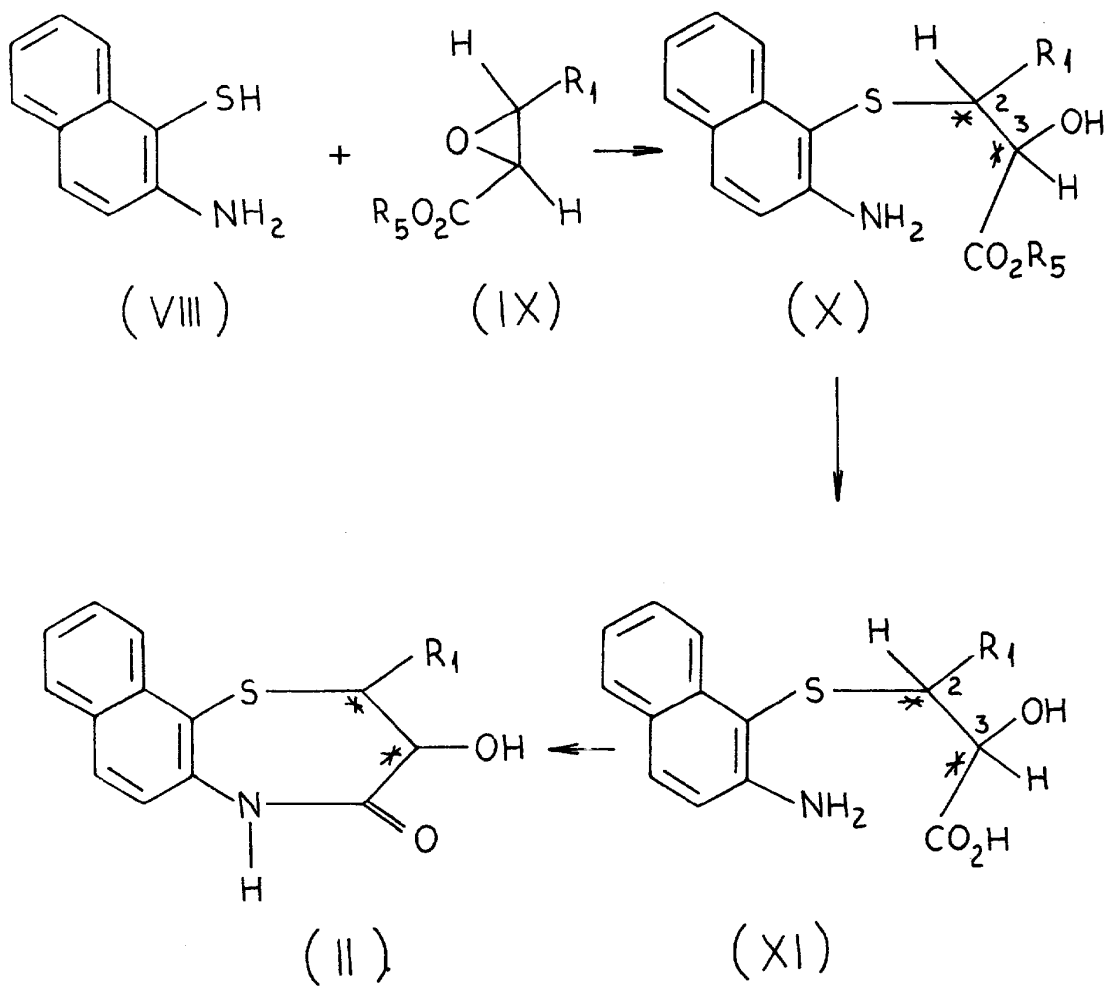


(1e)

Int.Cl. C 07 D 281/08; A 61 K 31/55



A-reakcióséma

B-reakciósema

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 8019. Nyomdaipari vállalat, Ungvár