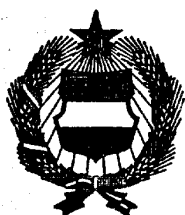


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

195 650B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:

C 07 D 267/14;
C 07 D 413/12;
A 61 K 31/55

(21) 3058/84

(22) A bejelentés napja: 84. 08. 10.

A bejelentés elsőbbsége:

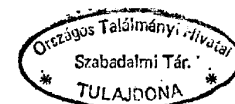
(33) JP

(32) 83. 08. 12. 84. 04. 27. 84. 07. 13.

(31) PCT/JP 83/00264, PCT/JP 84/00221,
PCT/JP 84/00362

(41) (42) Közzététel napja: 86. 02. 28.

(45) A leírás megjelent: 89. 04. 20.



Feltaláló(k): (72)

Sugihara Hirosada, Ito Katsumi, Osaka, Nishikawa Kohci, Kyoto, JP

Szabadalmaz: (73)

Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka, JP

(54)

ELJÁRÁS BENZOXAZEPINEK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

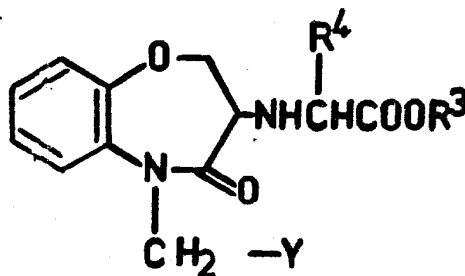
A találmány szerinti eljárás(ok)kal olyan (I) általános képletű benzoxazepineket és ezek sóit állítják elő, amelyek képletében

R³ jelentése hidrogénatom, vagy adott esetben (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, adott esetben amino-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, tetrahidropiranyl-, tetrahidrotiopiranyl-, piperidil-, 1-[fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-piperidil- vagy ftálimido-csoporttal helyettesített egyenes vagy elágazó láncú 1–10 szénatomos alkilcsoport, adott esetben a fenilcsoporton 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport vagy (3–8 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

Y jelentése karboxil-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy a karboxilcsoportján adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett fenil-alaninnal amidált karboxilcsoport.

A találmány szerinti eljárás(ok)kal előállított (I) általános képletű vegyületek angiotenzin-konvertáz-enzimet gátló, keringési zavarok és betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.



(I)

A találmány tárgya eljárás új benzoxazepinek és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Számos olyan vegyület ismert, amely az angiotenzin-konvertáz (an angiotenzint átalakító) enzimét gátolja, azonban csak a 72 353 számú publikált európai szabadalmi bejelentés ismertet olyan angiotenzin-konvertáz-enzim-gátló vegyületeket, amelyek alapvető szerkezeti egységként kondenzált héttagú gyűrűt tartalmaznak.

Mélyreható kutatásokat folytattunk olyan vegyületek előállítására, amelyek az angiotenzin-konvertáz-enzimet gátolják, s ennek következtében keringési betegségek – például magas vérnyomás, szívbántalmak, agyvérzés – kezelésére alkalmasak lehetnek. Olyan kondenzált héttagú gyűrűt tartalmazó új vegyületeket találtunk, amelyek hatásai kitűnőek.

Közelebbről a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására – ahol az (I) képletben

R_3 jelentése hidrogénatom, vagy adott esetben (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

R_4 jelentése hidrogénatom, adott esetben amino-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, tetrahidropiranyl-, tetrahidrotiopiranyl-, piperidil-, 1-[fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-piperidil- vagy ftálimido-csoporttal helyettesített egyenes vagy elágazó láncú 1–10 szénatomos alkilcsoport, adott esetben a fenilcsoporton 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport vagy (3–8 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

Y jelentése karboxil-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy – karboxilcsoportján adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett – fenil-aláninnal amidált karboxilcsoport.

Ha R_3 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, akkor ez például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szekunder-butil-, tercier-butil-, pentil- vagy hexilcsoport lehet. E csoportok szubsztituálva lehetnek (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil- (például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-) -csoporttal.

Ha R_4 jelentése fenil- (1–4 szénatomos alkil)-csoport, akkor ez például benzil-, fenil-etil-, 3-fenil-propil-, α -metil-benzil-, α -etil-benzil-, α -metil-fenil-etil-, β -metil-fenil-etil- vagy β -etil-fenil-etil-csoport és e fenil-alkil-csoportokban lévő fenilcsoport egy, két vagy három szubsztituenset hordozhat: így 1–4 szénatomos alkilcsoportot (például metil-, etil-, propil-, butil-csoportot).

Ha R_4 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1–10 szénatomos alkilcsoport, akkor ez például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, pentil-, izopentil-, 1-etil-propil-, hexil-, heptil-, oktil-, nonil-, decil-, 3-etil-pentil-, 4-propil-hexil-, 2,2-dimetil-butil-, 3,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-hexil- vagy 3,3-dimetil-hexil-csoport lehet. E csoportok szubsztituensei lehetnek a következő csoportok: amino-, ftálimido-, vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino (például tercier-butoxi-karbonil-

-amino)-csoport; vagy tetrahidropiranyl-, tetrahidrotiopiranyl- vagy piperidil-csoport.

A fentebb említett piperidil-csoport egy szubsztituens is viselhet, egy fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil- (például benzil-oxi-karbonil)-csoportot.

Ha R_4 jelentése szubsztituált alkilcsoport, akkor ennek alkilrésze előnyösen 2–9 szénatomot tartalmaz.

Ha R_4 jelentése (3–8 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, akkor ez például ciklopropil-etil-, ciklobutil-etil-, ciklopentil-metil-, ciklopentil-etil-, ciklohexil-metil-, ciklohexil-etil-, ciklohexil-propil-, ciklohexil-butil-, cikloheptil-etil- vagy ciklooktil-etil-csoport lehet.

Ha Y jelentése (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, akkor ez például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, szekunder-butoxi-karbonil- vagy tercier-butoxi-karbonil-csoport; vagy fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, akkor ez például benzil-oxi-karbonil-, α -fenil-etil-oxi-karbonil-, β -fenil-etil-oxi-karbonil-, fenil-propoxi-karbonil- vagy fenil-butoxi-karbonil-csoport lehet.

Ha Y jelentése savamiddá alakított karboxilcsoport, akkor ennek aminkomponense a fenil-alanin és ennek a karboxilcsoportja szubsztituálva lehet egy (1–4 szénatomos) alkilcsoporttal (például metil-, etil-, propil-, butil- vagy tercier-butil-csoporttal).

A találmány szerinti vegyületekre konkrét példaként az alábbi termékeket nevezzük meg:

3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;

3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;

3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-3-(4-metil-fenil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;

3(S)-[1-(Izobutoxi-karbonil)-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;

3(S)-[Etoxi-karbonil]-metil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;

3(S)-[1-(Benzil-oxi-karbonil)-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;

3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-4-metil-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;

3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-nonil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;

3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-etil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;

3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-4-etil-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;

3(S)-[3-Cikloheptil-1-(etoxi-karbonil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;

- 3(S)-(1-Karboxi-3-fenil-propil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Etoxi-karbonil-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-piran-4-il)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;
- 3(S)-[1-Etoxi-karbonil-3-(4-tetrahidrotiopiránil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;
- 3(S)-[3-(1-Benzil-oxi-karbonil-4-piperidil)-1-(etoxi-karbonil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter;
- 3(S)-[1-Etoxi-karbonil-3-(4-piperidil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[3-Ciklohexil-1-(etoxi-karbonil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-tercier-butil-észter;
- 3(S)-(1-Karboxi-3-ciklohexil-propil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter;
- 3(S)-[1-(Benzil-oxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és terciér-butil-észtere;
- 3(S)-[3-Ciklohexil-1-(etoxi-karbonil-metoxi-karbonil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és terciér-butil-észtere;
- 3(S)-[1-(Butil-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és terciér-butil-észtere;
- 3(S)-(1-Karboxi-3-ciklohexil-propil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Karboxi-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-piran-4-il)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Karboxi-3-(4-piperidil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Karboxi-3-(4-tetrahidrotiopiránil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-5-ftálimido-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és benzil-észtere;
- 3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-7-ftálimido-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és terciér-butil-észtere;
- 3(S)-[7-Amino-1-(etoxi-karbonil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-(7-Amino-1-karboxi-heptil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[7-(tercier-Butoxi-karbonil-amino)-1-(etoxi-karbonil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav és terciér-butil-észtere;
- 3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-3-ftálimido-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[3-Amino-1-(etoxi-karbonil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-(3-Amino-1-karboxi-propil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-4-ftálimido-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[4-Amino-1-(etoxi-karbonil)-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-(4-Amino-1-karboxi-butil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[5-Amino-1-(etoxi-karbonil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-(5-Amino-1-karboxi-pentil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-6-ftálimido-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[6-Amino-1-(etoxi-karbonil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-(6-Amino-1-karboxi-hexil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Etoxi-karbonil)-8-ftálimido-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[8-Amino-1-(etoxi-karbonil)-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-(8-Amino-1-karboxi-oktil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-9-ftálimido-nonil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[9-Amino-1-(etoxi-karbonil)-nonil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-(9-Amino-1-karboxi-nonil-amino)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-10-ftálimido-decil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[10-Amino-1-(etoxi-karbonil)-decil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-(10-Amino-1-karboxi-decil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-(Etoxi-karbonil)-2-(4-piperidil)-etil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Karboxi-2-(4-piperidil)-etil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Etoxi-karbonil-4-(4-piperidil)-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Karboxi-4-(4-piperidil)-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Etoxi-karbonil-5-(4-piperidil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Karboxi-5-(4-piperidil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Etoxi-karbonil-6-(4-piperidil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Karboxi-6-(4-piperidil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Etoxi-karbonil-7-(4-piperidil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
- 3(S)-[1-Karboxi-7-(4-piperidil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;

- 3(S)-[1-Etoxi-karbonil-8-(4-piperidil)-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav;
 3(S)-[1-Karboxi-8-(4-piperidil)-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav.

Az (I) általános képletű vegyületek sói lehetnek például gyógyászati szempontból elfogadható sók. E sókra példaként megemlítjük a szerves savakkal képezett sókat – így a hidrokloridot, hidrobromidot, szulfátot, nitrátot és foszfátot; a szerves savakkal képezett sókra példaként említjük az acetátot, tartarátot, citrátot, fumarátot, maleátot, boluolszulfonátot és a metánszulfonátot. Fémekkel alkotott sók például a nátrium-, kálium-, kalcium- és alumíniumsók; bázisokkal alkotott sók például a trietil-amin-, guanidin-, ammónium-, hidrazin-, kinin- és cinkoninsók.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol a (II) képletben Y jelentése a fentiekben meghatározott – egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol a (III) képletben R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott – redukív körülmények között kondenzálunk.

A redukív körülményeket a kondenzációs reakció során létrehozhatjuk például katalitikus redukció útján, így fémek alkalmazásával. Alkalmas fémek például a platina, palládium, Rancéy-nikkel és a ródiom vagy ezek keverékei, adott esetben megfelelő hordozóanyaggal együttesen. A redukív körülmények megteremthetők továbbá fém-hidridek – így lítium-(tetrahidrodo-aluminát), lítium-(tetrahidrido-borát), lítium-(ciano-trihidrido-borát), nátrium-(tetrahidrido-borát) vagy nátrium-(ciano-trihidrido-borát) – felhasználásával is. A kondenzáció során a redukció végezhető még fémmágnéziummal, fémmagnéziummal alkoholok jelenlétében; olyan fémekkel, mint például a vas vagy cink, savak – így sósav vagy ecetsav – jelenlétében; számításba vehető az elektrolitikus redukció, valamint az enzimes úton végzett redukció is. A fenti reakciót általában víz vagy valamilyen szerves oldószer (például metanol, etanol, éter, dioxán, diklór-metán, kloroform, benzol, toluol, ecetsav, dimetil-formamid vagy dimetil-acetamid) jelenlétében játszjuk le; a reakció hőmérséklete az alkalmazott redukciós módszertől függően változik, általában előnyösen dolgozhatunk -20 és $+100$ °C közötti hőmérséklet-tartományban. A reakció végrehajtható kielégítő hozammal atmoszféranyomáson, azonban – ha a körülmények igénylik – az atmoszférikusnál alacsonyabb vagy magasabb nyomáson is dolgozhatunk.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány b) eljárása szerint úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol a (II) képletben Y jelentése a fentiekben meghatározott – valamilyen (VII) általános képletű vegyülettel – ahol a (VII) képletben R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott és W^a jelentése halogénatom vagy R^aSO_2-O- általános összetételű csoport, amelyben R^a jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil-, fenil- vagy 4-metil-fenil-csoport – reagáltatunk.

E reakciót úgy hajtjuk végre, hogy a két reakciópartner alkalmas oldószerben -20 és $+150$ °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk. A reakció meggyorsítása céljából a reakcióelegyhez valamilyen bázist (például

kálium-karbonátot, nátrium-hidroxidot, nátrium-hidrogén-karbonátot, piridint vagy trietil-amint) adhatunk.

Az olyan (I) képletű vegyületeket, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom és/vagy Y jelentése karboxilcsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (I) képletű észterszármazékot – ahol R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport – hidrolizálunk, vagy egy benalkilcsoport és/vagy Y jelentése 1–4 szénatomos zil-észter-származékot – ahol R^3 jelentése benzilcsoport és/vagy Y jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport – katalitikusan redukálunk.

Egy olyan (I) képletű vegyületet, ahol R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy/és Y jelentése (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, úgy is előállíthatunk, hogy egy olyan vegyületet, ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy/és Y jelentése karboxilcsoport, észterező reakcióba viszünk.

Olyan (I) képletű vegyületeket, ahol Y savamiddá alakított karboxilcsoportot jelent, előállíthatunk úgy, hogy egy (X) általános képletű vegyületet – ahol a (X) képletben R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott – 1–4 szénatomos fenilalaninnal, amelynek karboxilcsoportja adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védve lehet, reagáltatunk.

Olyan (I') általános képletű vegyületeket, ahol R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, és R^5 jelentése a fenil-alanin maradéka, úgy is előállíthatunk, hogy egy fentebb említett kondenzációs reakcióban kapott (I') általános képletű vegyületet – ahol az (I') képletben $-CO R^5$ jelentése karboxilcsoportján 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett fenil-alaninnal amidált karboxilcsoport és R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott – hidrolizálunk.

Olyan esetekben, amikor egy adott reakcióban [például egy (II) képletű vegyületnek (III) képletű vegyülettel való reakciója során] egy szubsztituens a reakcióval szemben érzékeny, az érzékeny csoportot ismert védőcsoporttal (például benzil-oxi-karbonil-, terciér-butoxi-karbonil- vagy ftálimido-csoporttal) védjük, és a reakció lezárása után a védőcsoport ismert módon való eltávolításával jutunk a kívánt vegyülethez.

Azokat az (I) képletű vegyületeket, ahol R^3 és Y jelentése a fentiekben meghatározott, és R^4 jelentése amino- vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-csoporttal helyettesített alkilcsoport, az (Ia) általános képlettel jelöljük – ahol A jelentése 1–10 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, R^c és R^d jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy egyikük (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-csoport, R^3 és Y jelentése pedig a fentiekben meghatározott – és például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) képletű vegyületet – ahol Y jelentése a fentiekben meghatározott – valamilyen (VII) képletű vegyülettel – ahol W^c jelentése halogénatom vagy valamilyen R^eSO_2-O- csoport, amelyben R^e jelentése 1–4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, fenil- vagy 4-metil-fenil-csoport, R^e és R^f közül az egyik hidrogénatomot, a másik valamilyen védőcsoportot jelent, vagy R^e és R^f azzal a nitrogénatommal együttesen, amelyhez kapcsolódnak egy ftálimido-csoportot alkotnak, és R^3 és A jelentése a fentiekben meghatározott – reagáltatunk, és az így kapott (Ia') általános képletű vegyületből – ahol az (Ia') képletben R^3 , Y, A, R^c és R^f jelentése a fentiekben meghatározott – a védőcsoportot (védőcsoportokat) lehasítva jutunk az (Ib) képletű

vegyülethez, ahol R^3 , Y és A jelentése a fentiekben meghatározott.

Azokat az (I) képletű vegyületeket, ahol R^4 jelentése valamilyen fentiekben definiált hetero-alicikus csoporttal szubsztituált alkilcsoport, és a hetero-alicikus csoport egy nem szubsztituált iminocsoportot tartalmaz, azaz R^4 jelentése piperidilalkil-csoport, úgy állítjuk elő, hogy egy (I) képletű vegyületet – ahol az (I) képletben R^4 1-[[fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil]-piperidil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, katalitikusan redukálunk, vagy szolvólízisnek vesszük alá.

A katalitikus redukción vízben vagy valamilyen szerves oldószerben (például metanolban, etil-acetátban, etanolban, dioxánban vagy tetrahidrofuranban) vagy ezeknek az oldószereknek valamilyen keverékében, alkalmas katalizátor – így csontszénas palládium – jelenlétében végezzük. A redukció végezhető atmoszféranyomáson vagy egészen körülbelül 150 kg/cm^2 -ig (15 millió Pa -ig) terjedő nyomáson, szobahőmérsékleten, vagy 150°C -ig terjedő hőmérséklet-tartományban.

Ha a fenti eljárás során szolvólízist alkalmazunk, akkor a reakciót víz vagy valamilyen szerves oldószer (például metanol, etanol, etil-acetát, kloroform, tetrahidrofuran, dioxán, piridin, ecetsav, aceton vagy diklór-metán), vagy ezeknek az oldószereknek valamilyen keveréke jelenlétében hajtjuk végre. A reakció meggyorsítása céljából a reakcióelegyhez valamilyen savat (például sósavat, brómhidrogénsavat, fluorhidrogénsavat, jódhidrogénsavat, kénsavat, metánszulfonsavat, p-toluolszulfonsavat vagy trifluor-ecetsavat) vagy valamilyen bázist (például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, kálium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot, nátrium-karbonátot vagy nátrium-acetátot) adhatunk. E reakciót általában -20 és $+150^\circ\text{C}$ közötti hőmérséklet-tartományban játszhatjuk le.

Az (I) általános képletű vegyületek sói megkaphatók annak a reakciónak a során, amelynek segítségével az adott (I) képletű vegyületet előállítjuk, vagy – adott esetben – megkaphatók úgy, hogy az (I) képletű vegyülethez valamilyen savat, alkálit vagy bázist adunk.

Az így kapott (I) általános képletű vegyületek (a továbbiakban: találmány szerinti vegyületek) a reakcióelegyből a szokásos elkülönítési és tisztítási módszerekkel (például extrakció, betöményítés, semlegesítés, szűrés, átkristályosítás, oszlopkromatográfálás vagy vékonyréteg-kromatográfálás) izolálhatók.

Az R^4 szubsztituens jellegétől függően a találmány szerinti vegyületeknek legalább két sztereoizomerje van. Ezeknek az izomereknek és keverékeiknek az előállítása szintén a találmány tárgyát képezi. Ezek az izomerek kívánt esetben külön-külön is előállíthatók. Egy (I) képletű vegyület egyetlen optikai izomerjét például úgy állíthatjuk elő, hogy a fenti reakciókban a (II), (VII) és (VII') általános képletű kiinduló anyagok egyetlen izomerjét alkalmazzuk. Ha a termék két vagy több izomer keveréke, ezek a tiszta izomerekre elválaszthatók valamilyen ismert elválasztási módszerrel, például úgy, hogy valamilyen optikailag aktív savval (például kámforszulfonsavval, borkósavval, dibenzoil-borkósavval) vagy valamilyen optikailag aktív bázissal (például cinkoninnal, cinkonidinnal, kininnel, kinidinnel, α -metil-benzil-aminnal vagy dehidro-abictil-aminnal) sőt képzünk, és e sokat elkülönítjük. Az elválasztás

céljára kromatográfias módszerek és a frakcionált átkristályosítás is rendelkezésre állhat.

A találmány szerinti, héttagú gyűrűt kondenzált formában tartalmazó vegyületek és sóik gátolják az angiotenzin-konvertáz (angiotenzint konvertáló) enzim, a bradykinint lebontó enzim (kinináz) és ehhez hasonló enzimek aktivitását állatokban, különösen emlőslétezőkben (például emberben, kutyaiban, macskában, nyúlban, tengerimalacban és patkányban). Ennek következtében alkalmasak például a magas vérnyomás és a magas vérnyomás okozta keringési betegségek (például szívbántalmak, agyvérzés) diagnosztizására, megelőzésére és kezelésére. A találmány szerinti vegyületek toxicitása csekély, orális (szájon át történő) adagolás után is jól felszívódnak, igen stabilis vegyületek, és hatásuk időtartama hosszú. Ezért terápiás alkalmazás során orálisan vagy parenterálisan, önmagában, vagy gyógyászati szempontból elfogadható vivő-, hígító- vagy segédanyagokkal összekeverve, különböző gyógyszerkészítményekben – így porok, szemcsék, tabletták, kapszula vagy injekciós oldatok és ehhez hasonló készítmények formájában – biztonságosan alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek szükséges adagja általában a kezelendő betegség körülményeitől, valamint az adagolás módjától függően változik: így például, ha felnőtt egyén számára renális (veseceredetű) vagy esszenciális magas vérnyomás kezelésére alkalmazzuk, akkor egy dózis körülbelül $0,02$ – 20 mg /testsúly-kg (az alábbiakban: mg/kg), előnyösen körülbelül $0,02$ – 2 mg/kg , még előnyösebben kb. $0,04$ – $0,8 \text{ mg/kg}$. Ha az adagolást intravénásan végezzük, akkor a használt adag körülbelül $0,002$ – 1 mg/kg , előnyösen körülbelül $0,02$ – $0,2 \text{ mg/kg}$, naponta körülbelül 1 – 5 alkalommal, előnyösen körülbelül 1 – 3 alkalommal, még előnyösebben naponta körülbelül egy vagy két alkalommal, a körülményeknek megfelelően.

A (II) általános képletű kiinduló vegyületek könnyen előállíthatók például az A) reakcióvázlat szerint.

Az A) reakcióvázlatban Boc jelentése tercier-butoxi-karbonil-csoport, DEPC dietil-foszforocianodátot jelent, Y jelentése a fentiekben meghatározott.

Az alábbiakban részletesebben kifejítjük az A) reakcióvázlatban feltüntetett eljárást a (II) általános képletű vegyületek előállítására.

A (XVI) képletű kiinduló anyagot 2 mól nátrium-hidriddel poláris oldószerben – például dimetil-formamidban – kezeljük, s az így kapott terméket a (XVII) képletű vegyülettel reagáltatva a (XVIII) képletű vegyülethez jutunk. Ez utóbbi anyag redukciójával a (XIX) képletű vegyületet kapjuk. A redukció során a nitrocsoportot aminocsoporttá alakítjuk: e folyamatot ismert redukciós módszer alkalmazásával végezzük. A redukciót végezhetjük katalitikusan, katalizátorként például csontszénas palládiumot, bárium-szulfátra lecsapott palládiumot, szulfidált palládiumot, Raney-nikkelt vagy platinát használhatunk. E redukció végrehajtható valamilyen fémme – így cink, ón – vagy ón-(II)-klorid és sav együttes hatásával. A (XIX) képletű vegyületet vízkilépéssel járó gyűrűzáró reakcióval alakítjuk a (XX) képletű vegyületté. E reakciót előnyösen valamilyen ismert, dehidratáló (kapcsoló) szer jelenlétében végezzük. Ilyen dehidratálószer például a diklonexil-karbodiimid, karbonil-diimidazol és a dietil-foszforocianidát. Oldószerként például dioxánt, diklór-metánt, acetonitrilt, dimetil-formamidot vagy tetra-

hidrofuránt használhatunk. E reakciót általában -10 és $+100$ °C közötti hőmérséklet-tartományban játszadjuk le. A reakció előnyös kivitelezése céljából a reakcióelegyhez katalizátorként valamilyen bázist – így trietil-aminot vagy piridint – adhatunk. A (XX) képletű vegyület és egy (IX) általános képletű vegyület kondenzációjával jutunk a (XXI) általános képletű vegyületekhez. E reakciót általában valamilyen oldószerben – így dimetil-formamidban, dimetil-szulfidban vagy acetonitrilben – valamilyen bázis – például nátrium-hidrid vagy kálium-karbonát – jelenlétében -10 és $+100$ °C közötti hőmérséklet-tartományban játszadjuk le. A (XXI) általános képletű vegyületeket úgy alakítjuk a (II) általános képletű vegyületekké, hogy hidrogén-kloriddal valamilyen oldószer – például etil-acetát – jelenlétében -10 és $+100$ °C közötti hőmérsékleten kezeljük.

A (II) általános képletű vegyületek a B) reakcióvázlat szerint is előállíthatók. E reakcióvázlatban az összes jelölés jelentése a fentiekben meghatározott.

A (XX) képletű vegyület (XXIX) képletű vegyületté való átalakítását a (XXI) képletű vegyületek (II) képletű vegyületekké alakításához hasonló körülmények között végezzük. A (XXIX) képletű vegyületet a (XXX) általános képletű védett vegyületekké alakítjuk.

A (II') általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy a (XXX) képletű vegyületeket a (IX) képletű vegyületekkel reagáltatjuk. E reakció feltételei hasonlóak a (XX) és (IX) képletű vegyületek reakciójának körülményeihez.

A (II) általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy a (II') általános képletű vegyületeket hidrolizáljuk, vagy katalitikusan redukáljuk.

A (II) általános képletű vegyületek az ipari előállítás szempontjából előnyös közfitermékek a figyelemre méltó hatásokkal bíró (I) általános képletű új vegyületek szintézisének céljára.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazott olyan (III) és (VII) általános képletű vegyületek, ahol R^4 jelentése hetero-alciklusos csoporttal szubsztituált alkilcsoport, például a C) reakcióvázlat szerint állíthatók elő.

A C) reakcióvázlatban $R^{3'}$ és $R^{3''}$ jelentése egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy aralkilcsoport, és az összes többi jelölések jelentése a fentiekben meghatározott.

A (XXXI) általános képletű és (XXXII) általános képletű vegyületek valamilyen bázis – például nátrium-metanolát – jelenlétében végzett kondenzációjával és ezt követő hevítésével dimetil-szulfid és víz keverékében, lítium-klorid jelenlétében alakíthatók a (III') általános képletű vegyületekké. Ez utóbbi vegyületeket ismert módon redukálva kapjuk a (XXXIII) általános képletű vegyületeket, amelyek ismert módon történő halogénezésével vagy szulfonálásával jutunk a (VII'') általános képletű termékekhez.

A fenti reakció (XXXI) általános képletű kiinduló vegyületei könnyen előállíthatók például úgy, hogy egy (XXXIV) általános képletű vegyületet – ahol R^4 jelentése a (XXXIV) képletben valamilyen hetero-alciklusos csoport, W^1 jelentése halogénatom, A' az $A'-CH_2$ alakban A-t jelenti, és az összes többi jelölés jelentése a fentiekben meghatározott – ismert módon redukálunk.

Ha az R^4 szerkezeti egység olyan csoportot tartalmaz, amely az adott reakciókkal szemben érzékeny, akkor a fenti reakció végrehajtása előtt e csoportot védőcsoporttal látjuk el. Védőcsoportként célszerű valamilyen 1–5 szénatomos alkanólcsoport (például acetilcsoport), benzoil-, fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)-karbonil-csoport (például benzil-oxi-karbonil-csoport) vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil- (például tercier-butoxi-karbonil)-csoport alkalmazása.

Azokat a (III'), (XXXIII) és (VII'') képletű vegyületeket, ahol $R^{3'}$ hidrogénatomot jelent, könnyen előállíthatjuk például úgy, hogy a (III'), (XXXIII) vagy (VII'') képletű vegyületeket hidrolizáljuk.

A (VII) és (VII') általános képletű vegyületeket ismert módszerekkel könnyen előállíthatjuk [lásd például: Methoden der Organischen Chemie (1960), Halogenverbindungen 197–210. old., kiadó Georg Thieme; 42 654/1972 számú publikált, nem vizsgált japán szabadalmi bejelentés; Chem. Abstr. 64 14139e (1966); Chem. Abstr. 47, 4361c (1953); Chem. Abstr. 50 8503e (1956); valamint Chem. Abstr. 53, 17908h (1959)].

Az (I) általános képletű vegyületek és közbelső termékeiknek előállítása során alkalmazott vegyületek sóik alakjában – például szerves savakkal alkotott sóik, így hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, nitrátok és foszfátok, vagy szerves savakkal alkotott sóik, így acetátok, tartárok, citrátok, fumarátok, maleátok, toluolszulfonátok vagy metánszulfonátok formájában, továbbá fémsóik, így a nátrium-, kálium-, kalcium- vagy alumíniumsóik alakjában, valamint szerves bázisokkal alkotott sókként, így a trietil-ammóniummal, guanidinnel, ammóniával, hidrazinnal, kininnel vagy cinkoninnel alkotott sóik alakjában – is alkalmazhatók, amennyiben a sóforma az adott reakciót nem zavarja.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példában részletesen ismertetjük.

1. példa

O-(2-Nitro-fenil)-N-(tercier-butoxi-karbonil)-L-szerin előállítása

200 ml dimetil-formamidban 10,1 g 60 %-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót szuszpendálunk, majd 25 g (tercier-butoxi-karbonil)-L-szerin 10 ml dimetil-formamiddal készült oldatát csepegtetjük hozzá keverés közben, nitrogénatmoszférában 0 °C hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet 0 °C-on addig keverjük, amíg a hidrogénfejlődés megszűnik, és ekkor 19 g 2-fluor-nitro-benzolt csepegtetünk az elegyhez. Ezután 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, s utána híg sósavat tartalmazó, jéggel hűtött vízbe öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, és utána az oldószert vákuumban lepároljuk. A desztillációs maradékot szilikagélből készített oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyét alkalmazva a cím szerinti terméket 30 g hozammal szintelen, olajszerű formában kapjuk.

2. példa

O-(2-Amino-fenil-N-(tercier-butoxi-karbonil)-
-L-szerin előállítása

30 g 1. példában előállított nitrovegyület 500 ml metanollal készült oldatát katalitikusan redukáljuk 1 g 10 %-os csontszén-palládium-katalizátor jelenlétében, hidrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson. Ezután a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etilacetátból átkristályosítva 23 g hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, amely szintelen kristályokat alkot; op.: 90–91 °C.

Elemzés: $C_{14}H_{20}N_2O_5$

Számított: C 56,75; H 6,80; N 9,45 %.
Talált: C 56,48; H 6,82; N 9,43 %.

3. példa

3(S)-(tercier-Butoxi-karbonil-amino)-2,3,4,5-
-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-on előállítása

21,4 g 2. példa szerint előállított aminovegyületet 120 ml dimetil-formamidban oldunk, és jégfürdőben hűtve keverés közben 14 g dietil-foszfórcianidátot csepegtetünk hozzá. Ezután az elegyet 10 percig keverjük, s utána 7 g trietil-amint csepegtetünk hozzá. Ezután 1 órán át keverjük, majd jéggel hűtött vízbe öntjük. A kicsapódott terméket kiszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, és etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 12,3 g hozammal, szintelen lemezek formájában kaptuk a cím szerinti terméket; op.: 202–203 °C.

$[\alpha]_D^{24,5} -195^\circ$ (c = 0,9 metanolban).

Elemzés: $C_{14}H_{18}N_2O_4$

Számított: C 60,42; H 6,52; N 10,07 %.
Talált: C 60,69; H 6,71; N 9,99 %.

4. példa

3(S)-(tercier-Butoxi-karbonil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-
-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter
előállítása

12,3 g 3. példa szerint készített termék 150 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 8,7 g klór-ecetsav-benzil-észtert, 8,7 g vízmentes kálium-karbonátot és 1 g kálium-jodidot adunk. Ezután 15 órán át keverjük, s utána jéggel hűtött vízbe öntjük. A kicsapódott terméket kiszűrjük, vízzel mossuk, és etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 11,7 g hozammal, szintelen prizmák alakjában kaptuk a cím szerinti terméket; op.: 122–124 °C.

$[\alpha]_D^{24} -180^\circ$ (c = 0,1 metanolban).

Elemzés: $C_{23}H_{26}N_2O_6$

Számított: C 64,78; H 6,14; N 6,57 %.
Talált: C 64,65; H 6,21; N 6,69 %.

5. példa

3(S)-Amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter-hidroklorid
előállítása

7,6 g 3(S)-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter 30 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal készült elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át állni hagyjuk, utána vákuumban betöményítjük, és a maradékot etil-acetát és éter keverékből átkristályosítjuk. Így 6,2 g hozammal, szintelen kristálypor alakjában kaptuk a cím szerinti terméket; op.: 169–172 °C.

$[\alpha]_D^{24} -202^\circ$ (c = 0,6 metanolban).

Elemzés: $C_{18}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$

Számított: C 59,59; H 5,28; N 7,72 %.
Talált: C 59,09; H 5,12; N 7,55 %.

6. példa

2-Oxo-5-etil-heptánsav-etil-észter
előállítása

4,5 g nátriumból és 100 ml etanolból oldatot készítünk, és hozzáadunk 27,8 g 4-etil-hexánsav-etil-észtert és 29 g oxálsav-dietil-észtert. Az alacsony forráspontú anyagokat vákuumban körülbelül 70 °C hőmérsékleten 40 perc alatt lepároljuk, utána az elegyet lehűtjük, 500 ml vizet és 300 ml petrolétert adunk a barna, viszkózus maradékhoz, és a keveréket nagyon alaposan összerázzuk. A vizes fázist elkülönítjük, a petroléteres oldatot kétszer, egyenként 50 ml 1 n nátronlúggal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, tömény sósavval enyhén megsavanyítjuk, és két ízben, egyenként 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékhoz 110 ml 10 %-os vizes dimetil-szulfoxid-oldatot és 10 g nátrium-kloridot adunk, és 160 °C hőmérsékleten tartva 2,5 órán át keverjük. Ekkor a reakcióelegyet lehűtjük, 500 ml vizet adunk hozzá, és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű, barna maradékot vákuumban desztillálva sárga, olajszerű formában 16,4 g cím szerinti terméket kapunk, forráspontja 83–88 °C/267 Pa.

7–12. példák

Az 1. táblázatban felsorolt α -oxo-észter-származékokat kiinduló anyagként a megfelelő karbonsav-etil-észter alkalmazásával a 6. példában leírt eljárással állítottuk elő.

1. táblázat

A példa sorszáma	Kiinduló anyag	A kapott α -oxo-észter
7.	3-(Cikloheptil)-propionsav-etil-észter	2-Oxo-4-cikloheptil-vajsav-etil-észter
8	3-(4-Metil-fenil)-propionsav-etil-észter	2-Oxo-4-(4-metil-fenil)-vajsav-etil-észter
9	3-(4-Tetrahidropiranyl)-propionsav- -etil-észter	2-Oxo-4-(4-tetrahidropiranyl)-vajsav- -etil-észter
10	3-(4-Tetrahidrotiopiranyl)-propionsav- -etil-észter	2-Oxo-4-(4-tetrahidrotiopiranyl)-vajsav- -etil-észter*
11	3-[1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-piperidil]- -propionsav-etil-észter	2-Oxo-4-[1-(benzil-oxi-karbonil)-4- -piperidil]-vajsav-etil-észter *
12	n-Nonánsav-etil-észter	2-Oxo-n-dekánsav-etil-észter

*Az etoxi-karbonil-csoportot lítium-klorid segítségével távolítjuk el.

13. példa

3(S)-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-
-4-on-hidroklorid előállítása

25

5 g 3(S)-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-2,3,4,5-
-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-4-on 30 ml 5 n etil-ace-
tátos hidrogén-kloriddal készült oldatát szobahőmér-
sékleten 3 órán át állni hagyjuk. A kristályosan kivált
anyagot szűrőssel összegyűjtjük. Így 3,8 g hozammal
kapjuk a cím szerinti vegyületet színtelen, tűs kristá-
lyok formájában; op.: 230–240 °C (bomlás közben).

$[\alpha]_D -277^\circ$ (c = 0,4 metanolban).

Elemzés: $C_9H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$

Számított: C 50,36; H 5,17; N 13,05 %.

Talált: C 50,30; H 5,18; N 13,02 %.

14. példa

3(S)-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-2,3,4,5-
-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-4-on előállítás

45

100 ml etil-acetát, 50 ml víz és 1,5 g 3(S)-amino-
-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-4-on-hidro-
klorid keverékéhez keverés közben, jégfürdőben 1,5 ml
benzil-oxi-karbonil-kloridot csepegtetünk. A keveré-
ket 1 órán át keverésben tartjuk, az etil-acetátos réte-
get elkülönítjük, átmossuk vízzel, vízmentes magné-
zium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk.
A maradékhoz étert adunk, és az így kivált kristályokat
kiszűrjük. Így 2 g hozammal kapjuk a cím szerinti ter-
méket, amely etil-acetát és éter keverékéből való át-
kristályosítás után színtelen, tűszerű kristályokat alkot;
op.: 157–159 °C.

$[\alpha]_D -175^\circ$ (c = 0,7 metanolban).

Elemzés: $C_{17}H_{16}N_2O_4$

Számított: C 65,38; H 5,16; N 8,97 %.

Talált: C 65,54; H 5,19; N 8,95 %.

15. példa

3(S)-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-
-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-
-butil)-észter előállítása

30

1,9 g 14. példában készült terméket 1,1 g klór-ecet-
sav-(tercier-butil)-észterrel ugyanúgy reagáltatunk,
ahogyan ezt a 4. példában leírtuk. Így 2,5 g cím szerinti
terméket kapunk, halványsárga olajszerű formában.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$: 3350 (>NH); 1730, 1680 (>C=O).

35

Tömegspektrum (m/e): 426 (M^+).

16. példa

3(S)-[1(R)-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil-amino]-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-
-ecetsav-benzil-észter és 3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-
-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter előállítása

40

45

50

55

60

65

2 g 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxa-
zepin-5-ecetsav-benzil-észter-hidroklorid (az 5. példá-
ban előállított termék) 30 ml etanollal készült oldatá-
hoz 0,45 g nátrium-acetátot, 0,35 g ecetsavat, 0,45 g
2-oxo-4-fenil-vajsav-etil-észtert és 10 g 4A típusú
molekulaszitát teszünk, utána az oldatot szobahőmér-
sékleten 30 percig keverjük, majd 3 óra alatt 30 ml
etanolban oldott 0,34 g nátrium-(ciano-trihidro-bo-
rát)-ot csepegtetünk hozzá. Ezután további egy óra
alatt 1 g nátrium-(ciano-trihidro-borát) 30 ml etanol-
al készült oldatát csepegtetjük hozzá, majd a reakció-
elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 100 ml
vizet és 200 ml etil-acetátot adunk, és alaposan össze-
keverjük. Az oldatlan anyagot kiszűrjük, az etil-acetá-
tos réteget vízmentes magnézium-szulfáton megszárit-
juk és vákuumban bepároljuk. A lepárlási maradékhoz
50 ml étert és 1 g oxálsavat adunk, a keveréket össze-
rázzuk és 300 ml petroléterrel hígítjuk, s utána éjszakán
át állni hagyjuk. A felül úszó réteget dekantáljuk, a
csapadékhoz 50 ml vizet és 300 ml etil-acetátot adunk,

majd főlegesen nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük. Ezután az etil-acetátos réteget vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagélből készült oszlopon kromatografálva tisztítjuk és elválasztjuk. Eluálószerként hexán és etil-acetát 5:1 aránytól 2:1 arányig terjedő keverékeit használva elsőként olajszerű formában 3(S)-[1(R)-etoxi-karbonil]-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter kapunk. E terméket 100 ml petroléter és 20 ml éter elegyében oldjuk, és ehhez az oldathoz 1 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatot adunk. Így szintelen, porszerű formában kapjuk e termék hidrokloridját

$[\alpha]_D^{24} -86,9^\circ$ (c = 0,5 metanolban).

Elemzés: $C_{30}H_{32}N_2O_6 \cdot HCl$

Számított: C 65,15; H 6,01; N 5,07 %.

Talált: C 64,65; H 6,17; N 4,94 %.

A következő frakcióban szintelen olaj formájában 3(S)-[1(S)-(etoxi-karbonil)-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter kapunk, amelyet a fentebb leírt módon alakítunk hidrokloriddá. A hidroklorid hozama 1,3 g, porszerű, szintelen anyag.

$[\alpha]_D^{24} -62,4^\circ$ (c = 0,5 metanolban).

Elemzés: $C_{30}H_{32}N_2O_6 \cdot HCl$

Számított: C 65,15; H 6,01; N 5,07 %.

Talált: C 64,97; H 6,18; N 4,99 %.

17. példa

3(S)-[1(R)-Etoxi-karbonil-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-hidroklorid előállítása

0,7 g 16. példában készült 3(S)-[1(R)-(etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter-hidroklorid 100 ml etanollal készült oldatát szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson 0,5 g 50 % nedvességet tartalmazó 10 %-os csontszénen palládium jelenlétében katalitikusan hidrogénezzük. A hidrogéngáz elnyelésének befejeződése után a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz petrolétert adva szintelen por alakjában 0,53 g cím szerinti terméket kapunk.

$[\alpha]_D^{24} -98,6^\circ$ (c = 0,6 metanolban).

Elemzés: $C_{23}H_{26}N_2O_6 \cdot HCl \cdot H_2O$

Számított: C 57,44; H 6,08; N 5,83 %.

Talált: C 57,39; H 5,97; N 5,74 %.

18. példa

3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-hidroklorid előállítása

A 16. példában második frakcióként kapott benzil-észter katalitikusan redukáljuk a 17. példában leírt módon. Így 0,8 g szintelen, porszerű, cím szerinti terméket kapunk.

$[\alpha]_D^{24} -69,69^\circ$ (c = 0,6 metanolban).

Elemzés: $C_{23}H_{26}N_2O_6 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

Számított: C 58,54; H 5,98; N 5,94 %.

Talált: C 58,45; H 6,08; N 5,71 %.

Az így kapott termékhez 10 ml vizet adunk, és az oldatot három ízben, egyenként 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékhoz étert adunk, és állni hagyjuk. A kivált kristályokat leszűrjük, és a szűrletet etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezeljük. Így porszerű formában nagyobb optikai tisztaságú, cím szerinti termékhez jutunk.

$[\alpha]_D -103^\circ$ (c = 0,5 metanolban).

19. példa

3(S)-[1(R)-Karboxi-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

0,15 g 17. példában készült termék 1 ml etanollal és 4 ml 1 n nátronlúggal készült keverékét 2 órán át állni hagyjuk, s utána 1 n sósavoldattal enyhén megsavanyítjuk. A porszerű csapadékot kiszűrjük, megszáritjuk és 10 ml etanolban oldjuk. Az oldatlan részt kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban beszáritjuk. Így szintelen por alakjában 0,03 g cím szerinti terméket kapunk.

$[\alpha]_D^{25} -112^\circ$ (c = 0,3 metanolban).

Elemzés: $C_{21}H_{22}N_2O_6 \cdot 3/2H_2O$

Számított: C 59,29; H 5,92; N 6,59 %.

Talált: C 59,63; H 5,64; N 6,73 %.

20. példa

3(S)-[(S)-Karboxi-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

A 18. példában készült termék 0,16 g súlyú mennyiségét a 19. példában leírt eljárással hidrolizáljuk. Az így kapott kristályos anyagot etanolból átkristályosítva szintelen prizmák alakjában 0,1 g cím szerinti terméket kapunk; op.: 127–130 °C.

$[\alpha]_D^{25} 86,5^\circ$ (c = 0,4 metanolban).

Elemzés: $C_{21}H_{22}N_2O_6 \cdot H_2O$

Számított: C 60,57; H 5,81; N 6,73 %.
Talált: C 60,44; H 5,69; N 6,68 %.

21. példa

3(S)-[1(R)-(Etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter és 3(S)-[1(S)-(etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter előállítás

1,5 g 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter-hidrokloridot 2,63 g 2-oxo-4-ciklohexil-vajsav-etil-észterrel a 16. példában leírt eljárásához hasonlóan redukció alkilezésnek vetünk alá. A kapott terméket szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként hexán és etil-acetát 5:1–4:1 arányú keverékét alkalmazzuk. Az első frakcióként 0,4 g hozammal szintelen olaj formájában kapjuk a 3(S)-1(R) diasztereomert.

$[\alpha]_D^{24} -110^\circ$ (c = 1 metanolban).

Elemzés: $C_{30}H_{38}N_2O_6$

Számított: C 68,94; H 7,33; N 5,36 %.
Talált: C 69,03; H 7,27; N 5,57 %.

A második frakcióban szintelen olaj alakjában 0,4 g 3(S)-1(S) diasztereomert kapunk.

Elemzés: $C_{30}H_{38}N_2O_6$

Számított: C 68,94; H 7,33; N 5,36 %.
Talált: C 69,08; H 7,34; N 5,60 %.

22. példa

3(S)-[1(R)-(Etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-hidroklorid előállítás

0,35 g 21. példában első frakcióként kapott 3(S)-1(R) diasztereomer benzil-észter katalizátorként 10 %-os csontszén palládiummal a 17. példában leírt eljárásához hasonlóan hidrogénezünk. Az olajszerű terméket éterben oldjuk, és 0,5 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatot csepegtetünk hozzá. Így szintelen por alakjában 0,18 g hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet.

$[\alpha]_D^{25} -134^\circ$ (c = 0,5 metanolban).

Elemzés: $C_{23}H_{32}N_2O_6 \cdot HCl$

Számított: C 58,91; H 7,09; N 5,97 %.
Talált: C 58,89; H 7,23; N 5,82 %.

23. példa

3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítás

0,35 g, a 21. példában második frakcióként kapott 3(S)-1(S) diasztereomer benzil-észter katalizátorként 10 %-os csontszén palládiummal a 17. példában leírt eljárásához hasonlóan hidrogénezünk. Az olajszerű terméket éterben oldjuk, így 0,31 g cím szerinti termék válik ki szintelen prizma formájában; op.: 135–139 °C.

$[\alpha]_D^{25} -128^\circ$ (c = 0,5 metanolban).

Elemzés: $C_{23}H_{32}N_2O_6 \cdot 1/2H_2O$

Számított: C 62,57; H 7,53; N 6,34 %.
Talált: C 62,73; H 7,38; N 6,30 %.

Ha ezt a terméket etil-acetát és petroléter elegyből kétszer átkristályosítjuk, akkor a cím szerinti vegyületet szintelen prizma alakjában nagyobb optikai tisztaságunkat kapjuk; op.: 146–148 °C.

$[\alpha]_D^{25} -166^\circ$ (c = 0,6 metanolban).

Elemzés: $C_{23}H_{32}N_2O_6$

Számított: C 63,87; H 7,46; N 6,48 %.
Talált: C 64,07; H 7,64; N 6,45 %.

24. példa

N-{3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-il-acetil}-L-fenil-alanin-(tercier-butil)-észter előállítás

0,3 g 18. példában előállított vegyület 10 ml dimetil-formamiddal készült oldathoz 0,3 g fenil-alanin-(tercier-butil)-észter adunk, és utána az oldathoz a jégfürdő hőmérsékletén 0,13 g dietil-fosforo-cianidát dimetil-formamidos oldatát csepegtetjük. Ezután az elegyet 10 percig keverjük, majd a jégfürdő hőmérsékletén dimetil-formamidban oldott 0,14 g trietil-amint csepegtetünk hozzá, és utána az elegyet 30 percig keverjük. Ekkor a reakcióelegyhez 200 ml etil-acetátot adunk, és az így kapott keveréket sorrendben 50 ml vízzel, utána két ízben, egyenként 50 ml 0,1 n sósavoldattal, majd 50 ml 0,1 n nátronlúggal és utána 50 ml vízzel mossuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban betöményítjük. Így szintelen, olajszerű termék alakjában jutunk 0,4 g hozammal a cím szerinti vegyülethez.

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3350 (NH), 1730 (észter), 1680, 1690 (amid).

25. példa

N-{3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-il-acetil}-L-fenil-alanin-hidroklorid előállítás

0,4 g 24. példában készült terméket 100 ml 5 n etil-

-acetátos hidrogén-klorid-oldatban oldunk és négy órán át állni hagyjuk. Ezután vákuumban betöményítjük és a maradékhoz 50 ml étert adunk. E keveréket két ízben, egyenként 70 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, és utána a vizes fázist 50 ml éterrel extraháljuk. Ezután a vizes oldatot 1 n sósavoldattal közömbösítjük, és 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot 10 ml éterben feloldjuk, és 0,5 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. Így szintelen por alakjában 0,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D^{25} -53,5^\circ$ ($c = 0,5$ metanolban).

Elemzés: $C_{32}H_{35}N_3O_7 \cdot HCl$

Számított: C 63,00; H 5,95; N 6,89 %.

Talált: C 62,75; H 5,93; N 6,84 %.

26. példa

3(S)-Amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butyl)-észter előállítása

5 2,5 g 3(S)-(benzil-oxi-karbonil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butyl)-észtert a 17. példában leírt eljáráshoz hasonlóan katalitikusan redukálva szintelen, olajszerű termék alakjában 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -253^\circ$ ($c = 0,9$ metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 292 (M^+).

Elemzés: $C_{18}H_{20}N_2O_4$

15 Számított: C 61,63; H 6,90; N 9,58 %.

Talált: C 61,75; H 6,91; N 9,37 %.

27–34. példák

25 Az 5. példában készült vegyületet piroszölösav-etil-észterrel vagy a 6–12. példák valamelyikében előállított α -oxo-észterrel a 16. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatva olajszerű formában kapjuk a 2. táblázatban felsorolt megfelelő vegyületet.

2. táblázat

(XXXV) általános képletű vegyületek (Ph jelentése fenilcsoport)

A példa sorszáma	R	Konfiguráció		Tömegspektrum M^+ (m/e)	IR $\gamma_{\text{film max}} \text{ cm}^{-1}$
		S*	2*		
27	Metil	S	R,S*	426	3330, 1740 1680
28	3-Etil-1-(n-pentil)-	S	R	510	3330, 1730 1680
	3-Etil-1-(n-pentil)-	S	R	510	3330, 1740 1670
29	2-Cikloheptil-1-etil-	S	R	536	3320, 1730 1670
	2-Cikloheptil-1-etil-	S	S	536	3330, 1740 1670
30	2-(4-Metil-fenil)-1-etil-	S	R	530	3330, 1740 1680
	2-(4-Metil-fenil)-1-etil-	S	S	530	3330, 1740 1680
31	2-(4-Tetrahidropiran-il)-1-etil-	S	R	524	3330, 1740 1680
	2-(4-Tetrahidropiran-il)-1-etil-	S	S	524	3330, 1740 1680
32	2-(4-Tetrahidrotiopiranil)-1-etil-	S	R	540	3330, 1740 1680
	2-(4-Tetrahidrotiopiranil)-1-etil-	S	S	540	3330, 1740 1680
33	2-[1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-piperidil]-1-etil-	S	R	657	3330, 1740 1680
	2-[1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-piperidil]-1-etil-	S	S	657	3330, 1740 1680
34	n-Oktil	S	R,S*	524	3330, 1740 1680

*Diasztereomer-keverék.

35. példa

36–48. példák

3(S)-(Etoxi-karbonil-metil-amino)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter előállítása

0,5 g 5. példában készült vegyület, 10 ml etanol és 0,49 g trietil-amin oldatához 0,46 g bróm-ecetsav-etil-észtert adunk, utána az oldatot négy napon át keverjük, majd vákuumban beszáritjuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként hexán és etil-acetát 4:3 arányú elegyét alkalmazva halvány-sárga, olajszerű termék alakjában 0,28 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -148^\circ$ ($c = 0,4$ metanolban).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3330 (NH), 1740, 1680 (C=O).

Tömegspektrum (m/e): 412 (M^+).

A 27–35. példákban előállított 1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter-származékokat katalizátorként 10 %-os csontszénese palládiumot alkalmazva, a 17. példában leírt eljáráshoz hasonló módon katalitikusan redukáltuk, és így az alábbi 3. táblázatban felsorolt (XXXVI) általános képletű 1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-származékokhoz jutottunk.

20

3. táblázat

(XXXVI) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R	Konfigu-ráció		Elemenanalízis				Tömeg-spektrum (m/e) M ⁺
		* 1	* 2	Tapasztalati képlet	C	H számított (talált)	N	
36	Metil	S	S,R *	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆ HCl.1/2H ₂ O	50,33 (50,11)	5,80 (5,72)	7,34 (7,32)	336
37	3-Etil-1-(n-pentil)-	S	R	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₆ HCl.1/2H ₂ O	56,70 (56,64)	7,35 (7,34)	6,01 (5,97)	420
38	3-Etil-1-(n-pentil)-	S	S	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₆ HCl.1/2H ₂ O	56,70 (56,81)	7,35 (7,28)	6,01 (6,00)	420
39	2-Cikloheptil-1-etil	S	R	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₆ HCl.1/2H ₂ O	58,59 (58,43)	7,38 (7,40)	5,69 (5,60)	446
40	2-Cikloheptil-1-etil	S	S	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₆ HCl.1/2H ₂ O	58,59 (58,29)	7,38 (7,41)	5,69 (5,58)	446
41	2-(4-Metil-fenil)-1-etil	S	S	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₆ HCl.1/2H ₂ O	59,32 (59,29)	6,22 (6,35)	5,76 (5,72)	440
42	2-(4-Tetra-hidropiranyl)-1-etil	S	R	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₇ HCl.1/2H ₂ O	55,06 (55,11)	6,72 (6,78)	5,84 (5,38)	434
43	2-(4-Tetra-hidropiranyl)-1-etil	S	S	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₇ HCl.1/2H ₂ O	55,06 (54,73)	6,72 (6,66)	5,84 (5,71)	434
44	2-(4-Tetra-hidrotio-piranyl)-1-etil	S	R	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₆ S HCl.1/2H ₂ O	53,27 (53,32)	6,50 (6,47)	5,65 (5,59)	450
45	2-(4-Tetra-hidrotio-piranyl)-1-etil	S	S	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₆ S HCl.1/2H ₂ O	53,27 (53,15)	6,50 (6,20)	5,65 (5,77)	450
46	2-(4-Piperidil)-1-etil	S	S	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₆ 2HCl.1H ₂ O	50,39 (50,36)	6,73 (6,68)	8,01 (7,56)	433 **
47	n-Oktil	S	R,S *	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₆ HCl.1/2H ₂ O	57,55 (57,60)	7,56 (7,50)	5,84 (5,93)	434
48	H	S	—	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₆	55,90 (55,47)	5,63 (5,62)	8,69 (8,28)	322

* Diasztereomer-keverék.

** A mérést a szabad bázissal végeztük.

49. példa

3(S)-[1(R)-(Etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter és 3(S)-[1(S)-(etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter előállítása

9,5 g 26. példában előállított 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter 2-oxo-4-ciklohexil-vajsav-etil-észterrel a 16. példában leírt eljárásához hasonló módon redukív alkilező reakciónak vetünk alá, s a kapott terméket szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Első frakcióként szintelen olaj alakjában 2,3 g hozammal kapjuk a cím szerinti 3(S)-1(R) diasztereomert.

$[\alpha]_D -112^\circ$ (c = 0,5 metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 488 (M^+).

Elemzés: $C_{27}H_{40}N_2O_6$

Számított: C 66,37; H 8,25; N 5,73 %.
Talált: C 66,57; H 8,57; N 5,48 %.

A második frakcióból szintelen, olajszerű termék alakjában 3,2 g hozammal kapjuk a cím szerinti 3(S)-1(S) diasztereomert.

$[\alpha]_D -125^\circ$ (c = 0,4 metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 488 (M^+).

50. példa

3(S)-[1(S)-Karboxi-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter előállítása

1,5 g 49. példában előállított 3(S)-1(S) diasztereomer 10 ml etanollal készült oldatához 15 perc alatt 1 n nátronlúgosoldatot csepegtetünk, utána az elegyet 3 órán át keverjük, majd 200 ml vízzel hígítjuk és

5

100 ml éterrel extraháljuk. A vizes fázist 1 n sósavoldattal enyhén megsavanyítjuk, a csapadék formájában kivált terméket kiszűrjük és megszáritjuk. Így 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely szintelen ták formájában kristályosodik; op.: 180–183 °C.

$[\alpha]_D -122^\circ$ (c = 0,5 metanolban).

Elemzés: $C_{25}H_{36}N_2O_6$

10

Számított: C 65,20; H 7,88; N 6,08 %.
Talált: C 65,18; H 7,83; N 6,14 %.

51. példa

15

3(S)-[1(S)-(Benzil-oxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter előállítása

20

0,25 g 50. példában előállított vegyület 10 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 0,14 g benzil-bromidot, 0,7 g nátrium-hidrogén-karbonátot és 0,05 g nátrium-jodidot adunk, utána a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, majd 100 ml vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves kivonatot 1 n sósavoldattal és utána vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyét használva szintelen, olajszerű termék alakjában 0,25 g cím szerinti vegyületet kapunk.

25

$[\alpha]_D -155^\circ$ (c = 0,6 metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 550 (M^+).

35

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3330 (NH), 1740, 1680 (C=O).

52–53. példák

40

A 3(S)-[1(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter a megfelelő halogénvegyülettel az 51. példában leírt eljárásához hasonló módon reagáltatva a 4. táblázatban feltüntetett (XXXVII) általános képletű benzoxazepin-származékokat kaptuk.

45

4. táblázat

(XXXVII) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	Az alkalmazott halogénvegyület	R	Konfiguráció		$[\alpha]_D$ (metanolban)
			* 1	* 2	
52	Bróm-ecetsav- -etil-észter	Etoxi-karbonil- -metil	S	S	-145° (c = 0,7)
53	n-Butil-jodid	n-Butil	S	S	-200° (c = 0,5)

54. példa

3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

0,5 g 49. példában előállított 3(S)-1(S) disztereomer tercier-butil-észter 10 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal készült elegyét szobahőmérsékleten 4 órán át állni hagyjuk, utána 200 ml petrolétert adunk hozzá és alaposan összerázzuk. A felülúszót dekantáljuk, a maradékot 50 ml vízzel hígítjuk és három ízben, egyenként 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves kivonatot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk és vákuumban betöményítjük. A viszkozus maradékhoz étert adva szintelen kristályok alakjában 0,37 g cím szerinti terméket kapunk; op.: 135–139 °C.

$[\alpha]_D -144^\circ$ (c + 0,3 metanolban).

A kapott terméket etil-acetát és petroléter elegyéből átkristályosítva szintelen prizmák alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet, amely azonos a 23. példában előállított, átkristályosított termékkel.

55–57. példák

Az 51–53. példákban előállított benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter-származékokat az 54. példában leírt eljárásához hasonló módon hidrogén-kloriddal kezelve az 5. táblázatban felsorolt (XXXVIII) általános képletű benzoxazepin-5-ecetsav-származékokat állítottuk elő.

5. táblázat

(XXXVIII) általános képletű vegyületek

A példa sorszama	R	Konfiguráció		$[\alpha]_D$ (metanolban)
		*1	*2	
55	Benzil	S	S	-115° (c = 0,5)
56	Etoxi-karbonil-metil	S	S	-114° (c = 0,6)
57	n-Butil	S	S	-106° (c = 0,4)

58. példa

3(S)-[1(S)-Karboxi-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

0,2 g 54. példában előállított vegyület 1 ml etanollal készült oldatához 3 ml 1 n nátronlúgoldatot adunk, utána az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd az oldatot 1 n sósavoldattal enyhén meg-

savanyítjuk. A kivált kristályokat szűrőre gyűjtjük, vízzel mossuk, megszárítjuk és etanolból átkristályosítjuk. Így szintelen kristályok alakjában 0,14 g cím szerinti vegyületet kapunk; op.: 202–205 °C.

5 $[\alpha]_D -131^\circ$ (c = 0,4 metanolban).

Elemzés: $C_{21}H_{28}N_2O_6 \cdot H_2O$

10 Számított: C 59,70; H 7,16; N 6,63 %.
Talált: C 59,81; H 7,03; N 6,68 %.

59. példa

15 3(S)-[1(S)-Karboxi-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-píran-4-il)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

20 0,2 g 43. példában előállított vegyület 5 ml 1 n nátronlúgoldattal készült elegyét szobahőmérsékleten 1 órán át állni hagyjuk, majd az oldatot 1,5 ml ecetsavval semlegesítjük és Amberlite XAD-2 gyantával töltött oszlopon kromatografáljuk. Az eluáláshoz acetont és víz 1:1 arányú elegyét használjuk. Az eluátumot vákuumban bepároljuk és liofilizáljuk. Így szintelen por alakjában 0,16 g cím szerinti vegyületet kapunk.

25 $[\alpha]_D -128^\circ$ (c = 0,4 metanolban).

Elemzés: $C_{20}H_{26}N_2O_7 \cdot 1/2H_2O$

30 Számított: C 57,82; H 6,55; N 6,74 %.
Talált: C 57,41; H 6,01; N 6,36 %.

60. példa

55 3(S)-[1(S)-Karboxi-3-(4-piperidil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

60 A 46. példában előállított vegyületet az 59. példában leírt eljárásához hasonló módon hidrolizálva, tisztítva és liofilizálva szintelen por alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

$[\alpha]_D -132^\circ$ (c = 0,6 metanolban).

65 SIMS spektrum (m/e): 406 (MH⁺).

61. példa

3(S)-[1(S)-Karboxi-3-(4-tetrahidrotiopiránil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

A 45. példában előállított vegyületet a 60. példában leírt eljáráshoz hasonló módon hidrolizáljuk, és az így kapott terméket Amberlite XAD-2 gyantával töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Az eluátumot vákuumban bepárolva kristályos formában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Elemzés: $C_{20}H_{26}N_2O_6S \cdot H_2O$

Számított: C 54,53; H 6,41; S 6,36 %.
Talált: C 54,12; H 6,32; S 6,30 %.

62. példa

3(S)-[1(R)-Etoxi-karbonil]-5-ftálimido-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter és 3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-5-ftálimido-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter előállítása

5 g 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter-hidrokloridot és 13 g 2-bróm-5-ftálimido-hexánsav-etil-észtert 150 ml acetónitrilben oldunk, és 3,2 g trietil-amin hozzáadása után az elegyet 4 napon át 80 °C hőmérsékleten melegítjük, majd az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot 100 ml vízzel hígítjuk és 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 15 ml etil-acetátot és 3 g oxálsavat adunk, utána 200 ml petrolétert teszünk az oldathoz, és a kapott elegyet alaposan összerázzuk, majd állni hagyjuk. A felül úszó részt dekantáljuk, és a csapadékhoz 100 ml vizet és 150 ml etil-acetátot adunk. Az így kapott elegyet nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, az etil-acetátos fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban betöményítjük. Az olajszerű terméket elkülönítjük és szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1-3:2 keverékeit alkalmazva elsőként 2,3 g cím szerinti 3(S)-1(S) diasztereomert kapunk, szintelen, olajszerű termék alakjában.

$[\alpha]_D -104^\circ$ (metanolban).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3330 (>NH), 1770, 1740, 1720, 1680 (>C=O).

A következő frakcióból szintelen, olajszerű termék alakjában kapjuk a cím szerinti 3(S)-1(S) diasztereomert.

$[\alpha]_D -100^\circ$ (metanolban).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3330 (>NH), 1760, 1710, 1680 (>C=O).

63. példa

3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-5-ftálimido-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-hidroklorid előállítása

0,15 g 3(S)-[1(S)-ctoxi-karbonil]-5-ftálimido-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észtert 20 ml etanolban oldunk, és 0,1 g 10 %-os csontszén palládium-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson hidrogénezük. A gázfelnyelés megszűnése után a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot 3 ml éterben oldjuk és 0,5 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. Így szintelen por alakjában 0,12 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -104^\circ$ (metanolban).

Elemzés: $C_{26}H_{29}N_3O_6 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

Számított: C 56,07; H 5,61; N 7,54 %.
Talált: C 56,17; H 5,31; N 7,44 %.

64. példa

3(S)-[1(R)-(Etoxi-karbonil)-7-ftálimido-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter és 3(S)-[1(S)-(etoxi-karbonil)-7-ftálimido-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter előállítása

1,8 g 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter és 100 ml acetónitril oldathoz 7,6 g 2-bróm-8-ftálimido-oktánsav-etil-észtert és 1,3 g trietil-amint adunk, és az így kapott elegyet 3 napon át 82 °C hőmérsékleten melegítjük, utána a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 200 ml vízzel hígítjuk és 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékhoz 10 ml etil-acetátot és 2,8 g oxálsavat adunk, az így kapott oldatot 200 ml petroléterrel elegyítjük és alapos összerázás után állni hagyjuk. A felül úszó részt dekantáljuk, és a csapadékhoz 150 ml vizet és 200 ml etil-acetátot adunk. A keveréket nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, az etil-acetátos fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű terméket elkülönítjük és szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Így az első frakcióban 1,5 g cím szerinti 3(S)-1(R) diasztereomert kapunk.

$[\alpha]_D -104^\circ$ (metanolban).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3340 (>NH), 1770, 1740, 1710, 1670 (>C=O).

A második frakcióból 1,7 g cím szerinti 3(S)-1(S) diasztereomert kapunk.

$[\alpha]_D -115^\circ$ (metanolban).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3340 (>NH), 1775, 1740, 1720, 1680 (>C=O).

65. példa

3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-7-ftálimido-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-hidroklorid előállítása

0,12 g 64. példában előállított 3(S)-1(R) diasztereo-mer tercier-butil-észter 5 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal készült elegyét szobahőmérsékleten 3 órán át állni hagyjuk, majd 100 ml petrolétert adunk az oldathoz és a kivált csapadékot vákuumban megszáritjuk. Így szintelen por alakjában 0,08 g cím szerinti terméket kapunk.

$[\alpha]_D -128^\circ$ (metanolban).

Elemzés: $C_{29}H_{33}N_3O_8 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

Számított: C 58,34; H 5,90; N 7,03 %.

Talált: C 58,25; H 5,75; N 7,08 %.

66. példa

3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-7-ftálimido-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-hidroklorid előállítása

0,11 g 64. példában előállított 3(S)-1(S) diasztereo-mer tercier-butil-észter 5 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal készült elegyét szobahőmérsékleten 3 órán át állni hagyjuk, utána az oldathoz 100 ml petrolétert adunk, és a kivált csapadékot vákuumban megszáritjuk. Így szintelen por alakjában 0,095 cím szerinti terméket kapunk.

$[\alpha]_D -104^\circ$ (metanolban).

Elemzés: $C_{29}H_{33}N_3O_8 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

Számított: C 58,34; H 5,90; N 7,03 %.

Talált: C 58,43; H 6,02; N 6,80 %.

67. példa

3(S)-[7-(tercier-Butoxi-karbonil-amino)-1(S)-(etoxi-karbonil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter előállítása

0,7 g 64. példában előállított 3(S)-1(S) diasztereo-mer tercier-butil-észtert 10 ml etanolban oldunk, 0,29 g hidrazin-hidrárt adunk hozzá és éjszakán át állni hagyjuk. Ezután az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot 50 ml vízzel hígítjuk és öt ízben, egyenként 30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos kivonathoz 50 ml vizet és 0,7 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk, s utána az elegyhez keverés közben 0,38 g di-(tercier-butil)-pirokarbonátot csepegtetünk. Ezt követően az elegyet szobahőmérsékleten fél órán át keverjük, majd az etil-acetátos réteget vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét alkalmazva szintelen, olajszerű termékként 0,51 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -122^\circ$ (metanolban).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1740, 1680 ($>C=O$).

68. példa

3(S)-[7-Amino-1(S)-(etoxi-karbonil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-dihidroklorid előállítása

1,1 g 67. példában előállított vegyület 10 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal készült elegyét szobahőmérsékleten 3 órán át állni hagyjuk. Ezután 100 ml petrolétert adunk az oldathoz, és a csapadék formájában kivált anyagot vákuumban megszáritjuk. Így szintelen, porszerű termék alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet 0,9 g hozammal.

$[\alpha]_D -108^\circ$ (metanolban).

69. példa

3(S)-[7-Amino-1(S)-karboxi-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

0,5 g 68. példában előállított vegyületet 15 ml 1 n nátronlúg-oldatban oldunk és 30 percig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután 3,5 ml ecetsavat adunk hozzá, és az így kapott elegyet Amberlite XAD-2 gyantából készült oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként metanol és víz 1:2 arányú elegyét alkalmazzuk. Az eluátumot vákuumban bepároljuk és liofilizáljuk. Így szintelen por alakjában 0,31 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -159^\circ$ (metanolban).

SIMS spektrum (m/e): 394 (MH^+).

70. példa

3(S)-[1(R)-(Etoxi-karbonil)-6-ftálimido-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter és 3(S)-[1(S)-(etoxi-karbonil)-6-ftálimido-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter előállítása

2 g 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter, 3,9 g 2-bróm-7-ftálimido-heptánsav-etil-észter, 100 ml acetonitril és 0,9 g trietil-amin keverékét 3 napon át 80°C hőmérsékleten melegítjük. Ezután az acetonitrilt lepároljuk, a maradékhoz 150 ml vizet és 200 ml etil-acetátot adunk, és a keveréket alaposan összekeverjük. Az etil-acetátos réteget vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot 2 g oxálsav 10 ml etil-acetáttal készült oldatával elegyítjük, és az így kapott oldatot 200 ml petroléterrel alaposan összekeverjük. A felül úszó részt dekantáljuk, és a csapadékhoz keverés közben 150 ml vizet, 200 ml etil-acetátot és nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. Az etil-acetátos réteget elkülönítjük, víz-

mentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1–1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az első frakció bepárlásával 0,65 g szintelen, olajszerű cím szerinti 3(S)-1(S) diasztereomert kapunk.

$[\alpha]_D -110^\circ$ (metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 593 (M^+).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3330 ($>\text{NH}$); 1770, 1710, 1680 ($>\text{C}=\text{O}$).

A második frakció bepárlása után szintelen, olajszerű termék alakjában 0,75 g cím szerinti 3(S)-1(S) diasztereomert kapunk.

$[\alpha]_D -123^\circ$ (metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 593 (M^+).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3320 ($>\text{NH}$); 1770, 1740, 1710, 1670 ($>\text{C}=\text{O}$).

71. példa

3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-6-ftálimido-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-hidroklorid előállítás

0,1 g 3(S)-[1(S)-(etoxi-karbonil)-6-ftálimido-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter 5 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal készült elegyét szobahőmérsékleten 3 órán át állni hagyjuk, s utána 80 ml petroléterrel hígítjuk. A szintelen, porszerű csapadékot szűrőre gyűjtjük és vákuumban megszáritjuk. Így 0,08 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -108^\circ$ (metanolban).

Elemzés: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

Számított: C 57,68; H 5,53; N 7,21 %.

Talált: C 57,65; H 5,65; N 7,13 %.

72. példa

3(S)-[6-(tercier-Butoxi-karbonil-amino)-1(S)-(etoxi-karbonil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butyl)-észter előállítás

0,65 g 3(S)-[1(S)-(etoxi-karbonil)-6-ftálimido-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butyl)-észter, 10 ml etanol és 0,27 g hidrazin-hidráttal elegyét éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, utána az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 50 ml vízzel hígítjuk és négy ízben, egyenként 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves kivonat, 50 ml víz és 0,65 g nátrium-hidrogén-karbonát keverékéhez szobahőmérsékleten, keverés közben 0,36 g di(tercier-butyl)-pirokarbonátot csepegtetünk. Az elegyet 30 percen át továbbkeverjük, utána az etil-acetát-

tos réteget elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1–1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így szintelen, olajszerű termék alakjában 0,54 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -128^\circ$ (metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 563 (M^+).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1740, 1720, 1680 ($>\text{C}=\text{O}$).

73. példa

3(S)-[6-Amino-1(S)-(etoxi-karbonil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-dihidroklorid előállítás

0,5 g 72. példában előállított vegyület és 10 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldat elegyét szobahőmérsékleten 3,5 órán át állni hagyjuk. Ezután az oldatot 80 ml petroléterrel elegyítjük, a kivált csapadékot szűrőre gyűjtjük, majd vákuumban megszáritjuk. Így szintelen por alakjában 0,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -118^\circ$ (metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 407 (M^+).

74. példa

3(S)-[6-Amino-1(S)-karboxi-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítás

0,35 g 73. példában előállított vegyület és 10 ml 1 n nátronlúg-oldat elegyét szobahőmérsékleten 30 percig állni hagyjuk, utána 2,5 ml ecetsavat adunk hozzá, és az így kapott elegyet Amberlite XAD-2 gyantából készített oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként metanol és víz 1:10 arányú elegyét alkalmazzuk. Az eluátumot vákuumban bepároljuk és liofilizáljuk. Így szintelen por alakjában 0,17 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -157^\circ$ (metanolban).

SIMS spektrum (m/e): 380 (MH^+).

75. példa

3(S)-[1(R)-(Etoxi-karbonil)-8-ftálimido-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butyl)-észter és 3(S)-[1(S)-(etoxi-karbonil)-8-ftálimido-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butyl)-észter előállítás

2,1 g 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butyl)-észter, 3 g 2-bróm-9-ftálimido-nonánsav-etil-észter, 100 ml acetonitril és 0,96 g trietil-amin keverékét 3 napon át 80 °C hőmérsékleten melegítjük. Az oldószer lepárlása után kapott

maradékhoz 200 ml etil-acetátot és 150 ml vizet adunk, az etil-acetátos fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1-1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az első eluátum bepárlása után szintelen, olajszerű termék alakjában 0,6 g cím szerinti 3(S)-1(R) diasztereomert kapunk.

$[\alpha]_D -106^\circ$ (metanolban).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$: 3330 (>NH); 1770, 1740, 1710, 1680 (>C=O).

A második eluátum bepárlása után szintelen, olajszerű termék alakjában 0,65 g cím szerinti 3(S)-1(S) diasztereomert kapunk.

$[\alpha]_D -110^\circ$ (metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 621 (M^+).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$: 3320 (>NH); 1770, 1740, 1710, 1680 (>C=O).

76. példa

3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-8-ftálimido-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-dihidroklorid előállítása

0,1 g 75. példában előállított 3(S)-1(S) diasztereomer tercier-butil-észtert 5 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal elegyítünk, és 3 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután 80 ml petrolétert adunk az elegyhez, a szintelen, porszerű csapadékot szűrőre gyűjtjük és vákuumban megszáritjuk. Így 0,067 g hozammal jutunk a cím szerinti vegyülethez.

$[\alpha]_D -100^\circ$ (metanolban).

Elemzés: $C_{30}H_{35}N_3O_8 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

Számított: C 58,97; H 6,10; N 6,88 %.

Talált: C 59,10; H 6,26; N 6,72 %.

77. példa

3(S)-[8-(tercier-Butoxi-karbonil-amino)-1(S)-(etoxi-karbonil)-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butyl)-észter előállítása

0,55 g 75. példában előállított 3(S)-1(S) diasztereomer tercier-butyl-észter, 10 ml etanol és 0,22 g hidrazin-hidráttal keverékét éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az etanol lepárlása után kapott maradékot 50 ml vízben oldjuk és négy ízben, egyenként 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves kivonat, 50 ml víz és 0,6 g nátrium-hidrogén-karbonát keverékéhez keverés közben 0,29 g di(tercier-butyl)-pirokarbonátot csopogtatunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, azután az etil-acetátos réteget elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon

hexán és etil-acetát 2:1-1:1 arányú keverékével eluálva szintelen, olajszerű termék alakjában 0,48 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -102^\circ$ (metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 591 (M^+).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$: 1740, 1720, 1680 (>C=O).

78. példa

3(S)-[8-Amino-1(S)-(etoxi-karbonil)-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-dihidroklorid előállítása

0,45 g 3(S)-[8-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-1(S)-(etoxi-karbonil)-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butyl)-észter és 10 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldat elegyét szobahőmérsékleten 3,5 órán át állni hagyjuk. Ezután az elegyhez 80 ml petrolétert adunk, a szintelen, porszerű csapadékot szűrőre gyűjtjük és vákuumban megszáritjuk. Így 0,37 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -114^\circ$ (metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 435 (M^+).

79. példa

3(S)-[8-Amino-1(S)-karboxi-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

0,3 g 78. példában előállított vegyület 10 ml 5 n nátronlúg-oldattal készült elegyét 30 percig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ekkor 2,5 ml ecetsavat adunk hozzá, és az elegyet Amberlite XAD-2 gyantából készített oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként metanol és víz 1:2 arányú elegyét alkalmazzuk. Az eluátumot vákuumban bepárolva és liofilizálva szintelen por alakjában 0,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -147^\circ$ (metanolban).

SIMS spektrum (m/e): 408 (MH^+).

Elemzés: $C_{20}H_{29}N_3O_8 \cdot H_2O$

Számított: C 56,46; H 7,34; N 9,87 %.

Talált: C 56,61; H 6,86; N 9,85 %.

80. példa

3(S)-[1(R)-(Etoxi-karbonil)-9-ftálimido-nonil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-ecetsav-(tercier-butyl)-észter és 3(S)-[1(S)-(etoxi-karbonil)-9-ftálimido-nonil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butyl)-észter előállítása

1,65 g 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butyl)-észter, 2,4 g

2-bróm-10-ftálimido-dekánsav-etil-észter, 0,75 g tri-
etil-amin és 100 ml acetonitril keverékét 4 napon át
80 °C hőmérsékleten melegítjük, utána az oldószert
lepároljuk, és a maradékhoz 200 ml etil-acetátot és
100 ml vizet adunk. A szerves réteget vízmentes mag-
nézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepárol-
juk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kro-
matografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1
arányú elegyét alkalmazzuk. Az első frakció bepárlásá-
val szintelen, olajszerű termék formájában 0,45 g cím
szerinti 3(S)-1(R) diasztereomert kapunk.

$[\alpha]_D -100^\circ$ (metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 635 (M^+).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$: 3320 ($>\text{NH}$); 1770, 1740, 1710,
1680 ($>\text{C}=\text{O}$).

A második frakció bepárlásával szintelen, olajszerű
termék formájában 0,55 g cím szerinti 3(S)-1(S) dia-
sztereomert kapunk.

$[\alpha]_D -98^\circ$ (metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 635 (M^+).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$: 3320 ($>\text{NH}$); 1770, 1740, 1710,
1680 ($>\text{C}=\text{O}$).

81. példa

3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-9-ftálimido-nonil-amino]-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-
-hidroklorid előállítás

0,80 g 80. példában előállított 3(S)-1(S) diasztereo-
mer tercier-butil-észter 5 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-
-klorid-oldattal készült elegyét szobahőmérsékleten
3 órán át állni hagyjuk. Ezután az elegyet 80 ml petrol-
éterrel hígítjuk, a porszerű, szintelen csapadékot szű-
rőre gyűjtjük és vákuumban megszáritjuk. Így 0,066 g
cím szerinti terméket kapunk.

$[\alpha]_D -101^\circ$ (metanolban).

Elemzés: $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

Számított: C 59,56; H 6,29; N 6,72 %.

Talált: C 59,29; H 6,48; N 6,51 %.

82. példa

3(S)-[9-(tercier-Butoxi-karbonil-amino)-1(S)-(etoxi-
-karbonil)-nonil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter
előállítás

0,46 g 80. példában előállított 3(S)-1(S) diasztereo-
mer tercier-butil-észter, 10 ml etanol és 0,18 g hidrazin-
-hidrát elegyét éjszakán át szobahőmérsékleten állni
hagyjuk és utána az oldatot vákuumban bepároljuk,
majd a maradékot 50 ml vízzel hígítjuk és négy ízben,
egyenként 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves
kivort, 50 ml víz és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonát
elegyéhez keverés közben 0,24 g di(tercier-butil)-piro-
karbonátot csepegtetünk. Ezután az elegyet 30 percig

szobahőmérsékleten keverjük, az etil-acetátos réteget
elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszá-
rítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilika-
gél-oszlopon kromatografáljuk, eluálásra hexán és etil-
-acetát 2:1 arányú elegyét használjuk. Így szintelen,
olajszerű termék alakjában 0,35 g cím szerinti vegyü-
letet kapunk.

$[\alpha] -116^\circ$ (metanolban).

Tömegspektrum (m/e): 605 (M^+).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$: 1740, 1710, 1680 ($>\text{C}=\text{O}$).

83. példa

3(S)-[9-Amino-1(S)-(etoxi-karbonil)-nonil-amino]-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-
-dihidroklorid előállítás

0,33 g 82. példában előállított vegyület és 8 ml 5 n
etil-acetátos hidrogén-klorid-oldat elegyét szoba-
hőmérsékleten 2,5 órán át állni hagyjuk. Ezután az
oldatot 80 ml petroléterrel hígítjuk, a szintelen, por-
szerű csapadékot szűrőre gyűjtjük és vákuumban meg-
száritjuk. Így 0,25 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -110^\circ$ (metanolban).

Elemzés: $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Számított: C 51,11; H 7,27; N 7,77 %.

Talált: C 51,17; H 7,57; N 7,34 %.

84. példa

3(S)-[9-Amino-1(S)-karboxi-nonil-amino]-4-oxo-
-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav
előállítás

0,2 g 83. példában előállított vegyületet 6 ml 1 n
nátronlúgoldattal 30 percig szobahőmérsékleten állni
hagyunk, utána 1,5 ml ecetsavat adunk hozzá, és az
így kapott keveréket Amberlite XAD-2 gyantából
készített oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként
metanol és víz 1:2 arányú elegyét használjuk. Az eluá-
tumot vákuumban bepárolva és liofilizálva szintelen,
porszerű termék alakjában 0,15 g cím szerinti vegyü-
letet kapunk.

$[\alpha]_D -142^\circ$ (metanolban).

SIMS spektrum (m/e): 422 (MH^+).

Elemzés: $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Számított: C 57,39; H 7,57; N 9,56 %.

Talált: C 57,52; H 7,27; N 9,58 %.

85. példa

3-[1-(Etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-
-(tercier-butil)-észter előállítás

2 g 3(S)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-
-4-on-hidroklorid, 0,8 g nátrium-acetát, 0,6 g ecetsav

és 5 g 4A típusú molekulaszita 100 ml etanollal készült elegyéhez 5 g 2-oxo-4-ciklohexil-vajsav-etil-észtert adunk, és az így kapott elegyet Raney-nikkel katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson katalitikusan hidrogénezzük. A gázelnyelés befejeződése után a katalizátort szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 50 ml vizet és 200 ml etil-acetátot adunk, és igen alaposan összekeverjük. Az etil-acetátos réteget vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Így olajszerű maradékot kapunk, amely 3-[1-(etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-4-on-t tartalmaz. Ezt az olajszerű terméket 4 g kálium-karbonáttal, 3 g klór-ecetsav-(tercier-butil)-észterrel, 0,2 g kálium-jodiddal, 20 ml dimetil-formamiddal készült oldatban éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, utána 300 ml vizet és 200 ml etil-acetátot adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyét használjuk. Így szintelen, olajszerű termék alakjában 1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3330 (>NH); 1730, 1680 (>C=O).

86. példa

3(S)-[4-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-(etoxi-karbonil)-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter és 3(S)-[4-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(S)-(etoxi-karbonil)-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter előállítása

2,5 g 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter-hidroklorid, 0,57 g nátrium-acetát, 0,4 g ecetsav, 2,5 g 2-oxo-5-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-valeriánsav-etil-észter és 10 g 3A típusú molekulaszita 30 ml etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 10 percig keverjük. Ezután az elegyhez keverés közben 2 óra alatt 0,4 g nátrium-(ciano-trihidrido-borát) 50 ml etanollal készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot 300 ml víz és 300 ml etil-acetát hozzáadásával hígítjuk. A keveréket igen erősen átkeverjük, majd megsűrjük. Az etil-acetátos fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 2 g oxálsav 20 ml etil-acetáttal készült elegyében oldjuk, hozzáadunk 300 ml petrolétert és a felül úszó réteget dekantáljuk. A csapadékhoz 100 ml vizet, 200 ml etil-acetátot és fölös mennyiségű nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. Az etil-acetátos fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az első frakció bepárlásával szintelen, olajszerű termék alakjában 0,65 g 3(S)-[4-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-etoxi-karbonil)-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsavat kapunk.

20

Tömegspektrum (m/e): 671 (M^+).

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3320 (>NH); 1740, 1690, 1680 (>C=O).

87. példa

3(S)-[1(R)-(Etoxi-karbonil)-4-(4-piperidil)-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-dihidroklorid előállítása

0,65 g 3(S)-[4-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-(etoxi-karbonil)-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter 50 ml etanollal készült oldatát 1 g, 50 % nedvességet tartalmazó, 10 %-os csontszén palládium-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson hidrogenolízisnek vetjük alá. A hidrogénelnyelés befejeződése után a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot négy ízben, egyenként 100 ml éterrel igen alaposan átkeverjük és utána 5 ml etanolban feloldjuk. Ehhez az oldathoz 1 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatot adunk, és az oldatot éterrel hígítjuk. Így szintelen, porszerű termék alakjában 0,12 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -121^\circ$ (metanolban).

Elemzés: $C_{23}H_{33}N_3O_6 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

Számított: C 49,64; H 7,06; N 7,55 %.
Talált: C 49,17; H 6,99; N 7,52 %.

88. példa

3(S)-[1(S)-(Etoxi-karbonil)-4-(4-piperidil)-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-dihidroklorid előállítása

0,75 g 3(S)-[4-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(S)-(etoxi-karbonil)-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter etanollal készült oldatát 1 g 50 % nedvességet tartalmazó, 10 %-os csontszén palládium-katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson hidrogenolízisnek vetjük alá. A hidrogénelnyelés befejeződése után a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk és 30 ml éterrel hígítjuk. Az így kapott szintelen, porszerű csapadékot szűrővel összegyűjtjük, majd 10 ml etil-acetátban feloldjuk. Ehhez az oldathoz 2 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatot adunk és az oldatot 50 ml éterrel elegyítjük. A kivált szintelen, porszerű csapadékot szűrővel összegyűjtve 0,45 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -93^\circ$ (metanolban).

Elemzés: $C_{23}H_{33}N_3O_6 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

Számított: C 49,64; H 7,06; N 7,55 %.
Talált: C 49,83; H 7,07; N 7,29 %.

89. példa

3(S)-[1(S)-Karboxi-4-(4-piperidil)-butil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

0,35 g 88. példában előállított dihidrokloridot 8 ml 1 n nátronlúggal 30 percig szobahőmérsékleten állni hagyunk, majd 1,5 ml ecetsavat adunk hozzá, és az így kapott elegyet MCI gélen (CHP 20P, 150–300 μ , Mitsubishi Chemical) oszlopkromatográfiának vetjük alá. Eluálószerként víz és metanol 2:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az eluátumot vákuumban bepárolva és liofilizálva szintelen, porszerű termék alakjában 0,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -133^\circ$ (metanolban).

SIMS spektrum (m/e): 420 (MH^+).

Elemzés: $C_{21}H_{29}N_3O_6 \cdot 3/2H_2O$

Számított: C 56,49; H 7,22; N 9,41 %.

Talált: C 56,86; H 7,31; N 9,41 %.

90. példa

3(S)-[5-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-(etoxi-karbonil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter és 3(S)-[5-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(S)-(etoxi-karbonil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter előállítása

3,4 g 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-hidroklorid, 0,77 g nátrium-acetát, 0,56 g ecetsav, 4,4 g 2-oxo-6-[1-(benziloxikarbonil)-4-piperidil]-hexánsav-etil-észter és 10 g 3A típusú molekulaszita 30 ml etanollal készült elegyét 10 percig szobahőmérsékleten keverjük, és utána keverés közben, 3 óra alatt 0,6 g nátrium-(ciano-trihidridoborát) 50 ml etanollal készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot 100 ml víz és 200 ml etil-acetát hozzáadásával hígítjuk, a keveréket nagyon alaposan összekeverjük és megsűrjük. Az etil-acetátos fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 3 g oxálsavat tartalmazó 20 ml etil-acetátban feloldjuk, ehhez az oldathoz 100 ml petrolétert adunk, majd a felül úszó réteget dekantáljuk. A csapadékhoz 50 ml vizet, 200 ml etil-acetátot és fölös mennyiségű nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. Az etil-acetátos réteget elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálásra hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét használjuk. Az első frakció bepárlásával szintelen, olajszerű termék alakjában 0,35 g 3(S)-[5-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-(etoxi-karbonil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter kapunk.

Tömegspektrum (m/e): 685 (M^+).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3320 ($>NH$); 1730, 1680 ($>C=O$).

A második frakcióból szintelen, olajszerű termék alakjában 0,65 g 3(S)-[5-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(S)-(etoxi-karbonil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter kapunk.

Tömegspektrum (m/e): 685 (M^+).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3330 ($>NH$); 1730, 1680 ($>C=O$).

91. példa

3(S)-[1(R)-Karboxi-5-(4-piperidil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

0,35 g 3(S)-[5-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-(etoxi-karbonil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter 20 ml etanollal készült oldatát 0,5 g, 50 % nedveséget tartalmazó, 10 %-os csontszén-palládium-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson hidrogenolízisnek vetjük alá. A hidrogénfelvétel befejeződése után a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékhoz 1 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatot adunk, az elegyet 50 ml éterrel hígítjuk, ekkor szintelen csapadék alakjában 3(S)-[1(R)-(etoxi-karbonil)-5-(4-piperidil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-dihidroklorid válik ki 0,25 g hozammal. E savat 10 ml 1 n nátronlúggal oldjuk és 30 percig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ekkor 2 ml ecetsavat teszünk hozzá és MCI gélen oszlopkromatográfiának vetjük alá. Az eluálásra víz és metanol 2:1 arányú elegyét használjuk. Az eluátumot vákuumban bepárolva és liofilizálva szintelen, porszerű termék alakjában 0,15 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -149^\circ$ (vízben).

SIMS spektrum (m/e): 434 (MH^+).

Elemzés: $C_{22}H_{31}N_3O_6 \cdot 3/2H_2O$

Számított: C 57,38; H 7,44; N 9,13 %.

Talált: C 57,39; H 7,62; N 9,06 %.

92. példa

3(S)-[1(S)-Karboxi-5-(4-piperidil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

0,65 g 3(S)-[5-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(S)-(etoxi-karbonil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-benzil-észter 40 ml etanollal készült oldatát 1 g, 50 % nedveséget tartalmazó, 10 %-os csontszén-palládium-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson hidrogenolízisnek vetjük alá. A gázfelvétel befejeződése után a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékhoz 2 ml 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatot adunk, és 50 ml éter hozzáadásával felhígítjuk. Így szintelen csapadék alakjában 0,45 g 3(S)-[1(S)-(etoxi-karbonil)-5-(4-piperidil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetra-

hidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-dihidroklorid válik ki. E savat 15 ml 1 n nátronlúg-oldatban oldjuk és 30 percig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ekkor 3 ml ecetsavat adunk hozzá és MCI gélen oszlopkromatografálásnak vetjük alá. Az eluálásra víz és metanol 2:1 arányú elegyét használjuk. Az eluátumot vákuumban bepárolva és liofilizálva szintelen, porszerű termék alakjában 0,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -118^\circ$ (vízben).

SIMS spektrum (m/e): 434 (MH^+).

Elemzés: $C_{22}H_{31}N_3O_6 \cdot 3/2H_2O$

Számított: C 57,38; H 7,44; N 9,13 %.

Talált: C 57,01; H 7,76; N 9,00 %.

93. példa

3(S)-[6-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-(etoxi-karbonil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter és 3(S)-[6-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(S)-(etoxi-karbonil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter előállítás

2,4 g 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter, 0,5 g ecetsav, 3,2 g 2-oxo-7-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-heptánsav-etil-észter és 10 g 3A típusú molekulaszita 30 ml etanollal készült elegyét 10 percig keverjük, s utána szobahőmérsékleten, keverés közben 3 óra alatt 0,51 g nátrium-(ciano-trihidrido-borát) 50 ml etanollal készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot 50 ml víz és 200 ml etil-acetát hozzáadásával hígítjuk és igen alapos átkeverés után megsűrjük. Az etil-acetátos réteget előtt 0,1 n sósavoldattal, utána 0,1 n nátronlúg-oldattal, utána vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton megsűrítjük és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálásra hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az első frakciót bepárolva szintelen, olajszerű termék alakjában 0,35 g 3(S)-[6-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-(etoxi-karbonil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észtert kapunk.

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3320 ($>NH$); 1730, 1680 ($>C=O$).

A második frakcióból szintelen, olajszerű termék alakjában 0,5 g 3(S)-[6-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(S)-(etoxi-karbonil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észtert kapunk.

Tömegspektrum (m/e): 665 (M^+).

IR $\gamma_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3320 ($>NH$); 1730, 1680 ($>C=O$).

94. példa

3(S)-1(R)-Karboxi-6-(4-piperidil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítás

0,35 g 3(S)-[6-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-(etoxi-karbonil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter és 1 ml ecetsav elegyéhez 2 ml 30 %-os jégecetes hidrogénbromid-oldatot adunk, 1 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, s utána 100 ml éterrel hígítjuk. A felül úszó réteget dekantáljuk, a csapadékot 10 ml 1 n nátronlúgban oldjuk és szobahőmérsékleten 60 percig állni hagyjuk. Ezután 1 ml ecetsavat adunk hozzá és az elegyet MCI géloszlopon kromatografáljuk. Az eluálásra víz és metanol 1:2 arányú elegyét használjuk. Az eluátumot vákuumban bepárolva és liofilizálva szintelen por alakjában 0,13 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -139^\circ$ (vízben).

SIMS spektrum (m/e): 448 (MH^+).

95. példa

3(S)-[1(S)-Karboxi-6-(4-piperidil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítás

0,5 g 3(S)-[6-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(S)-(etoxi-karbonil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter és 1 ml ecetsav elegyéhez 2 ml 30 %-os ecetsavas hidrogénbromid-oldatot adunk, az elegyet egy órán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten, majd 100 ml éterrel hígítjuk. A felül úszó réteget dekantáljuk és a csapadékot 20 ml 1 n nátronlúgban oldva 30 percig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután 4 ml ecetsavat adunk hozzá és MCI-gélen kromatografáljuk. Az eluálásra víz és metanol 1:2 arányú elegyét alkalmazzuk. Az eluátumot vákuumban bepárolva és liofilizálva szintelen por alakjában 0,23 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -133^\circ$ (vízben).

SIMS spektrum (m/e): 448 (MH^+).

96. példa

3(S)-[7-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-(etoxi-karbonil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter és 3(S)-[7-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(S)-(etoxi-karbonil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter előállítás

2 g 3(S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter, 0,49 g ecetsav, 3 g 2-oxo-8-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-oktánsav-etil-észter és 10 g 3A típusú molekulaszita 10 ml etanollal készült elegyét 10 percig keverjük, és

utána szobahőmérsékleten 3 óra alatt keverés közben 0,47 g nátrium-(ciano-trihidrido-borát) 40 ml etanollal készült oldatát csepegtetjük hozzá, majd az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután vákuumban bepároljuk és a maradékhoz 100 ml vizet és 200 ml etil-acetátot adunk. Az elegyet nagyon alaposan összekeverjük és szűrjük. Az etil-acetátos réteget vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálásra hexán és etil-acetát 5:2–2:1 arányú elegyét használjuk. Az első frakcióból olajszerű, színtelen termék alakjában 0,35 g 3(S)-[7-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-(etoxi-karbonil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észtert kapunk.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3320 (>NH); 1740, 1700, 1680 (>C=O).

A második frakcióból színtelen, olajszerű termék alakjában 0,35 g 3(S)-[7-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(S)-(etoxi-karbonil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észtert kapunk.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3320 (>NH); 1740, 1690, 1680 (>C=O).

97. példa

3(S)-[1(R)-Karboxi-7-(4-piperidil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

0,35 g 3(S)-[7-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(R)-(etoxi-karbonil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter 1,5 ml ecetsavval készült oldatához 1,5 ml 30 %-os ecetsavas hidrogén-bromid-oldatot adunk és szobahőmérsékleten fél órán át állni hagyjuk, majd utána 100 ml éterrel hígítjuk. A felül úszó réteget dekantáljuk és a csapadékot 10 ml 1 n nátronlúggal 30 percig szobahőmérsékleten fél órán át állni hagyjuk, majd utána savat dunk hozzá, és az így kapott elegyet Amberlite XAD-2 oszlopon kromatografáljuk. Az eluálásra víz és metanol 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az eluátumot vákuumban bepárolva és liofilizálva színtelen por alakjában 0,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -119^\circ$ (vízben).

SIMS spektrum (m/e): 462 (MH^+).

98. példa

3(S)-[1(S)-Karboxi-7-(4-piperidil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav előállítása

0,35 g 3(S)-[7-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-1(S)-(etoxi-karbonil)-heptil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-(tercier-butil)-észter 1,5 ml ecetsavval készült oldatához 1,5 ml

30 %-os ecetsavas hidrogén-bromid-oldatot adunk, fél órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, s utána 100 ml éterrel hígítjuk. A felül úszó réteget dekantáljuk és a csapadékot 10 ml 1 n nátronlúggal oldva szobahőmérsékleten 30 percig állni hagyjuk. Ekkor 2 ml ecetsavat adunk hozzá és az így kapott elegyet MCI-gélen kromatografáljuk. Eluálásra víz és metanol 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az eluátumot vákuumban bepárolva és liofilizálva színtelen por alakjában 0,15 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D -108^\circ$ (vízben).

SIMS spektrum (m/e): 462 (MH^+).

99. példa

3-(4-Piridil)-akrilsav-etil-észter előállítása

25 g izonikotin-aldehid, 82 g (trifenil-fosfor-anilidén)-ecetsav-etil-észter és 300 ml toluol elegyét 3 órán át 100 °C hőmérsékleten keverés közben melegítjük. Lehűlés után a kivált kristályokat kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 400 ml 1:1 arányú etil-acetátból és petroléterből álló keverékben oldjuk, és ezt az oldatot 500 ml 5 %-os sósavoldattal extraháljuk. A vizes fázist 50 ml etil-acetáttal kirázzuk és utána kálium-karbonáttal semlegesítjük. A hűtés után kivált kristályos csapadékot kiszűrjük és megszáritjuk. Így 34 g hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet; op.: 64–66 °C.

100. példa

3-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-propionsav-etil-észter előállítása

28 g 3-(4-piridil)-akrilsav-etil-észter 300 ml ecetsavval készült oldatát 1 g platina-oxid jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson katalitikusan hidrogénezzük. A hidrogéngáz elnyelésének befejeződése után a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot 500 ml víz és 300 ml etil-acetát keverékében oldjuk. Ehhez a keverékhez keverés közben addig adagolunk nátrium-hidrogén-karbonátot, amíg a szén-dioxid-fejlődés megszűnik. Ekkor 5 ml benzil-oxi-karbonil-kloridot adunk hozzá, és az így kapott elegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, ekkor ismét 20 g benzil-oxi-karbonil-kloridot és 30 g nátrium-hidrogén-karbonátot adagolunk hozzá keverés közben, az adagolás után a keverést 2 órán át szobahőmérsékleten folytatjuk és utána az etil-acetátos réteget elkülönítjük. E szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Az eluálásra hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét használjuk. Így színtelen, olajszerű termék alakjában 37 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1730, 1700 (>C=O).

101. példa

4-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-2-hidroxi-vajsav-
-etil-észter előállítása

17 g 2-oxo-4-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-vajsav-etil-észter, 4,5 g ecetsav és 30 ml etanol elegyéhez szobahőmérsékleten 3 g nátrium-(ciano-trihidrid)-borát)-ot adagolunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, utána 500 ml víz hozzáadásával hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Az eluálásra hexán és etil-acetát 2:1–1:1 arányú elegyét használjuk. Így színtelen, olajszerű termék alakjában 11,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3430 (OH); 1730, 1690 ($>\text{C}=\text{O}$).

NMR (CDCl_3 - D_2O) δ : 7,3 (5H), 5,1 (2H), 3,9–4,4 (5H), 2,5–3,1 (2H), 1,0–2,0 (12H).

102. példa

4-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-2-klór-vajsav-
-etil-észter előállítása

11,5 g 2-hidroxi-4-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-vajsav-etil-észter, 200 ml etil-acetát és 12 g piridin elegyéhez 5 ml tionil-kloridot adagolunk és az oldatot keverés közben egy óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után az elegyet 500 ml vízzel és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, a szerves fázist elkülönítjük, előbb 0,1 n sósavoldattal, utána vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, aktivszénnel derítjük, s utána vákuumban bepároljuk. Így halványsárga, olajszerű termék alakjában 10,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1740, 1690 ($>\text{C}=\text{O}$).

103. példa

4-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-vajsav-etil-észter
előállítása

10,5 g 102. példában előállított vegyület 20 ml etanollal készített oldatát 5 g, 50 % nedvességet tartalmazó 10 %-os csontszén paládium jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson katalitikusan hidrogénezük. A hidrogénfelvétel befejeződése után a katalizátort szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az így kapott 4-(4-piperidil)-vajsav-etil-észtert 200 ml etil-acetát és 100 ml víz keverékében oldjuk, 6 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 6 ml benzil-oxi-karbonil-kloridot csepegtetünk hozzá keverés közben és utána a keverést szobahőmérsékleten másfél órán át folytatjuk. Az etil-acetátos réteget elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként

hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyét használjuk. Így színtelen, olajszerű termék alakjában 5,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1730, 1700 ($>\text{C}=\text{O}$).

104. példa

2-Oxo-5-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-
-valeriánsav-etil-észter előállítása

0,48 g nátriumot 10 ml etanolban oldunk, és ehhez az oldathoz 5,3 g 103. példában készített vegyületet és 2,8 g oxálsav-diethyl-észtert adunk. Az így kapott elegyet vákuumban 60–70 °C hőmérsékleten 30 percig desztilláljuk. Lehűlés után 300 ml vizet adunk a barna maradékhoz, az így kapott keveréket 1 n sósavoldattal megsavanyítjuk, és két ízben, egyenként 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot 45 ml dimetil-szulfoxid, 5 ml víz és 0,8 g lítium-klorid elegyében oldjuk, és keverés közben előbb másfél órán át 135–140 °C, majd 30 percen át 140–145 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehűlés után az elegyet 500 ml vízzel hígítjuk és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritva és vákuumban bepárolva olajszerű formában 5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Tömegspektrum (m/e): 361 (M^+).

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1730, 1700 ($>\text{C}=\text{O}$).

105. példa

3-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-propanol
előállítása

400 ml diklór-metán és 40 ml víz keverékéhez keverés közben 100 g benzil-oxi-karbonil-kloridot és 84 g 3-(4-piperidil)-propanol és 65 g trietil-amin 100 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük szobahőmérsékleten 45 perc alatt. Az adagolás befejezése után a keverést egy órán át továbbfolytatjuk, utána a diklór-metános réteget elválasztjuk, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot az alacsonyan forró alkotórészek eltávolítása végett vákuumban desztilláljuk (az alacsonyan forró alkotórészek 50–60 °C/567 Pa-on desztillálnak le). A cím szerinti vegyületet 110 g sárga, olajszerű termék alakjában kapjuk.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3400 (OH), 1680 ($>\text{C}=\text{O}$).

106. példa

[3-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-propil]-
-4-toluolszulfonát előállítása

110 g 105. példában előállított vegyület 500 ml piridinnel készített oldatához hűtés közben, 2 óra alatt, keveréssel 100 g 4-toluol-szulfonil-kloridot adagolunk,

s utána egy órán át továbbkeverjük, majd 1 liter vizet csepegtetünk az elegyhez. Az így kapott keveréket jég-hűtés közben, tömény sósavat cseppenként hozzáadva megsavanyítjuk és 1 liter etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot előbb híg sósavoldattal, utána vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot etanolból át-kristályosítva 99 g cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen kristályok formájában; op.: 59–60 °C.

Elemzés: $C_{23}H_{29}NO_5S$

Számított: C 64,01; H 6,77; N 3,25 %.
Talált: C 64,25; H 6,78; N 3,26 %.

107. példa

5-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-valeriánsav előállítása

5,8 g nátriumot 300 ml etanolban oldunk, és ehhez az oldathoz 40 g malonsav-dietil-észtert és 90,5 g 106. példában készült vegyületet adunk. Az így kapott elegyet keverés közben 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, utána lehűtjük, 1 liter vízzel hígítjuk és 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Így olajszerű formában 5-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-2-(etoxi-karbonil)-valeriánsav-etil-észtert kapunk. Ennek az olajszerű terméknek 200 ml etanollal alkotott oldatához keverés közben 200 ml vízben oldott 34 g nátrium-hidroxidot csepegtetünk, az adagolás befejeződése után a keveréket 300 ml vízzel felhígítjuk és 300 ml 1:1 arányú éter-petroléter-eleggyel extraháljuk. A vizes fázist tömény sósavval megsavanyítjuk és 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így olajszerű 5-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-2-karboxi-valeriánsavat kapunk. E terméket 45 percig keverés közben 160–170 °C hőmérsékleten melegítjük, így 50 g hozammal olajszerű formában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1730, 1700 ($>C=O$).

108. példa

5-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-valeriánsav-etil-észter előállítása

54,8 g 107. példában előállított 5-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-valeriánsav, 29 g nátrium-hidrogén-karbonát, 21 ml etil-jodid és 150 ml dimetil-formamid keverékét 3 órán át 70–80 °C hőmérsékleten keverjük. Ekkor további 10 ml etil-jodidot adunk hozzá és a keverést 3 órán át 90–100 °C hőmérsékleten folytatjuk. Lehűlés után a keveréket vízzel hígítjuk és 1 liter etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízzel, utána 1 n sósavoldattal, majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és bepároljuk. Így halványsárga olajszerű terméként 58 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1730, 1700 ($>C=O$).

NMR ($CDCl_3$ -ban) δ : 7,3 (5H), 5,1 (2H), 3,9–4,4 (4H), 2,5–3,1 (2H), 2,1–2,5 (2H), 1,0–1,9 (14H).

109. példa

2-Oxo-6-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-hexánsav-etil-észter előállítása

2,2 g nátrium 50 ml etanollal készült oldatához 30 g 108. példában készült vegyületet és 14 g oxálsav-dietil-észtert adunk, és az így kapott elegyet vákuumban először egy órán át 60 °C, majd utána 30 percig 60–70 °C hőmérsékleten desztilláljuk. Lehűlés után a maradékhoz 500 ml vizet adunk, az így kapott elegyet sósavoldattal megsavanyítjuk és utána 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot 150 ml dimetil-szulfoxid, 15 ml víz és 5 g lítium-klorid elegyében oldjuk, és 35 percig 150–155 °C hőmérsékleten keverés közben melegítjük. Lehűlés után 500 ml vízzel hígítjuk és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Így 26 g hozammal, olajszerű formában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum (m/e): 375 (M^+).

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1730, 1690 ($>C=O$).

110. példa

2-Hidroxi-6-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-hexánsav-etil-észter előállítása

26 g 109. példában készült vegyület és 40 ml etanol elegyéhez előbb 6,2 g ecetsavat adunk, majd keverés közben 4,4 g nátrium-(ciano-trihidrido-borát)-ot adagolunk hozzá. Ezután egy órán át keverjük, majd az elegyet éjszakán át szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk, utána 500 ml vízzel hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, az eluálásra hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így színtelen, olajszerű termék alakjában 16 g hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet.

IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3450 (OH); 1730, 1690 ($>C=O$).

111. példa

2 Klór-6-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-hexánsav-etil-észter előállítása

12,8 g 110. példában készült vegyület, 120 ml etil-acetát és 13 g piridin keverékéhez 5,1 ml tionil-kloridot adunk, s utána az elegyet 45 percig keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után az elegyet 500 ml vízzel hígítjuk és 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot előbb 0,1 n sósavoldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, a kroma-

tozra fálásra hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyét használjuk. Így szintelen, olajszerű termék formájában 10 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR $\gamma_{\text{film max}} \text{ cm}^{-1}$: 1740, 1690 ($>\text{C}=\text{O}$).

112. példa

6-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-hexánsav-
-etil-észter előállítás

10 g 111. példában készült vegyület 200 ml etanollal képezett oldatát 5 g, 50 % nedvességet tartalmazó 10 %-os csontszén palládium-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson hidrogénezzük. A gáznyelés megszűnése után a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A lepárlási maradékként kapott 6-(4-piperidil)-hexánsav-
-etil-észtert 100 ml víz, 200 ml etil-acetát és 10 g nátrium-hidrogén-karbonát keverékében oldjuk, ehhez a keverékhez szobahőmérsékleten 7,2 ml benzil-oxi-karbonil-kloridot csepegtetünk és utána éjszakán át keverjük. Az etil-acetátos fázist elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálásra hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyét használjuk. Így szintelen, olajszerű termék alakjában 7,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR $\gamma_{\text{film max}} \text{ cm}^{-1}$: 1730, 1690 ($>\text{C}=\text{O}$).

113. példa

2-Oxo-7-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-heptánsav-
-etil-észter előállítás

0,56 g nátrium 20 ml etanollal készült oldatához 7,3 g 112. példában előállított vegyületet és 3,5 g oxálsav-dietil-észtert adunk. Az elegyet vákuumban, 60–70 °C hőmérsékleten 20 percig, majd utána 75 °C hőmérsékleten 20 percig desztilláljuk. A maradékhoz lehűlés után 100 ml vizet adunk, az így kapott keveréket sósavval megsavanyítjuk és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot 50 ml dimetil-szulfoxid, 5 ml víz és 1,5 g lítium-klorid elegyében oldjuk, és ezt az oldatot 40 percig keverés közben 140–160 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehűlés után a reakcióelegyhez 300 ml vizet adunk és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Lepárlási maradékként 6,5 g olajszerű cím szerinti terméket kapunk.

Tömegspektrum (m/e): 389 (M^+).

IR $\gamma_{\text{film max}} \text{ cm}^{-1}$: 1720, 1690 ($>\text{C}=\text{O}$).

114. példa

5-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-pentanol
előállítás

26,8 g 5-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-valerián-sav-etil-észter, 200 ml tetrahydrofurán és 13,4 g ná-

rium-(tetrahidrido-borát) elegyéhez keverés közben, másfél óra alatt, 70–80 °C hőmérsékleten 40 ml metanolt csepegtetünk, és az adagolás befejezése után a reakcióelegyet keverés közben 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószer lepárlása után kapott maradékot 300 ml vízzel hígítjuk és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot előbb 1 n sósavoldattal, utána vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Így szintelen, olajszerű termék alakjában 23 g cím szerinti vegyülethez jutunk.

IR $\gamma_{\text{film max}} \text{ cm}^{-1}$: 3400 (OH), 1690 ($>\text{C}=\text{O}$).

NMR (CDCl_3 -ban) δ : 7,3 (5H), 5,1 (2H), 3,9–4,4 (2H), 3,5–3,8 (2H), 2,4–3,0 (3H), 1,0–1,9 (13H).

115. példa

[5-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-pentil]-
-4-toluolszulfonát előállítás

18 g 114. példában előállított vegyület és 150 ml piridin elegyéhez keverés és hűtés közben 30 perc alatt 14,6 g 4-toluol-szulfonil-kloridot adagolunk, majd az elegyet jégben hűtve egy órán át továbbkeverjük. Ezután 2 ml jeges vizet adagolunk hozzá, és az így kapott elegyet 500 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldatot előbb 500 ml 2 n sósavoldattal, utána két ízben, egyenként 500 ml 1 n sósavoldattal, majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és utoljára vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, az eluálásra hexán és etil-acetát 3:1–2:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így olajszerű termék alakjában 18 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR $\gamma_{\text{film max}} \text{ cm}^{-1}$: 1700 ($>\text{C}=\text{O}$).

116. példa

7-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-heptánsav
előállítás

0,95 g nátrium 80 ml etanollal készült oldatához 7,2 g malonsav-dietil-észtert és 13,7 g 115. példában előállított vegyületet adunk. Az oldatot keverés közben 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ekkor ismét 0,25 g nátrium 25 ml etanollal készített oldatát és 1,8 g malonsav-dietil-észtert teszünk hozzá, és a visszafolyató hűtő alatt való forralást további 2 órán át folytatjuk. Az etanol lepárlása után kapott maradékot 200 ml vízzel hígítjuk és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű lepárlási maradékként kapott 2-(etoxi-karbonil)-7-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-heptánsav-
-etil-észtert 30 ml etanolban oldjuk és 6 g nátrium-hidroxid 50 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az adagolás befejezése után az elegyet 150 ml vízzel hígítjuk és 150 ml 1:1 arányú éter-poetroléter eleggyel extraháljuk. A vizes fázist megsavanyítjuk tömény sósavval és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves kivonatot

vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű lepárlási maradékként kapott 2-karboxi-7-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-heptánsavat keverés közben egy órán át 160–165 °C hőmérsékleten melegítjük. Az így kapott olajszerű terméket szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként hexán és etil-acetát 3:1–1:1 arányú elegyét alkalmazva, 6,4 g hozammal szintelen, olajszerű termék alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

IR $\gamma_{\text{film max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1730, 1710 ($>\text{C}=\text{O}$).

117. példa

7-(1-Benziloxikarbonil-4-piperidil)-heptánsav- -etil-észter előállítása

6,4 g 116. példában előállított vegyület, 3,1 g nátrium-hidrogén-karbonát, 8,6 g etil-jodid és 20 ml dimetil-formamid keverékét 3 órán át 100 °C hőmérsékleten keverés közben melegítjük. Ekkor ismét hozzáadunk 2,9 g etil-jodidot és 1 g nátrium-hidrogén-karbonátot, és a keverést 2,5 órán át 100 °C hőmérsékleten továbbfolytatjuk. Lehűlés után a reakcióelegyet 200 ml vízzel hígítjuk és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot előbb vízzel, utána 0,1 n sósavoldattal, végül nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, utána a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Így 5 g hozammal, szintelen, olajszerű termék alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

IR $\gamma_{\text{film max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1730, 1700 ($>\text{C}=\text{O}$).

NMR (CDCl_3 -ban) δ : 7,3 (5H), 5,1 (2H), 4,0–4,3 (4H), 2,5–3,0 (2H), 2,1–2,4 (2H), 1,0–1,9 (18H).

118. példa

1-Oxo-8-(1-benziloxikarbonil-4-piperidil)-oktánsav- -etil-észter előállítása

0,48 g nátrium 30 ml etanollal készült oldatához 6,5 g 117. példában előállított vegyületet és 3 g oxálsav-dietil-észtert adunk, és utána az elegyet vákuumban 60–70 °C hőmérsékleten 1 órán át desztilláljuk. Lehűlés után a maradékhoz 150 ml vizet adunk, az így kapott keveréket sósavval megsavanyítjuk és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és utána vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot 54 ml dimetil-szulfid, 6 ml víz és 1 g lítium-klorid elegyében oldjuk és egy órán át 140 °C hőmérsékleten keverés közben melegítjük. Lehűlés után a reakcióelegyhez 150 ml vizet adunk és 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Így 6 g hozammal, olajszerű termék alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum (m/e): 403 (M^+).

IR $\gamma_{\text{film max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1730, 1700 ($>\text{C}=\text{O}$).

119. példa

3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-4-il)-akrilsav- -etil-észter előállítása

13,2 g 4-formil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán, 44 g (trifenil-foszfóránilidén)-ecetsav-etil-észter és 200 ml toluol elegyét 3 órán át keverés közben 100 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékhoz 200 ml petrolétert adunk. A kivált csapadékot kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot vákuumban desztillálva 17 g olajszerű, cím szerinti terméket kapunk; forrásp.: 132–134 °C (2133 Pa).

IR $\gamma_{\text{film max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1720 ($>\text{C}=\text{O}$), 1650 ($>\text{C}=\text{C}<$).

NMR (CDCl_3 -ban) δ : 6,6–7,1 (1H), 5,6–6,9 (1H), 3,7–4,4 (4H), 3,2–3,7 (2H), 2,0–2,7 (1H), 1,1–1,9 (7H).

120. példa

3-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-pirán-4-il)-propionsav- -etil-észter előállítása

17 g 119. példában előállított vegyület 200 ml etanollal készült oldatát 4 g 50 % nedvességet tartalmazó 10 %-os csontszénese palládium-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson hidrogénezük. A hidrogén elnyelésének befejeződése után a katalizátort szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot vákuumban desztillálva 15 g olajszerű, cím szerinti vegyületet kapunk; forrásp.: 121–123 °C (2133 Pa).

IR $\gamma_{\text{film max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1740 ($>\text{C}=\text{O}$).

NMR (CDCl_3 -ban) δ : 3,7–4,4 (4H), 3,0–3,7 (2H), 2,1–2,7 (2H), 1,0–1,9 (10H).

121. példa

Tetrahidrotiopirán-4-karbaldehid előállítása

10,2 ml oxálsav-diklorid és 200 ml diklór-metán oldatához keverés közben –65 °C hőmérsékleten 10 perc alatt 200 ml diklór-metánban oldott 18,2 ml dimetil-szulfoxidot csepegtetünk. Az oldatot 10 percig keverjük, utána 14,1 g tetrahidrotiopirán-4-metanol 100 ml diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük hozzá 10 perc alatt, majd az így kapott reakcióelegyet 20 percig –65 °C hőmérsékleten keverjük. Ekkor 10 perc alatt 74 ml trietil-amint csepegtetünk hozzá és a keverést hűtés közben 15 percig folytatjuk, utána a hűtőfürdőt eltávolítjuk, a keverést 10 percen át szobahőmérsékleten folytatjuk és utána a reakcióelegyhez 215 ml 3 n sósavoldatot adunk. Az így kapott elegyet szobahőmérsékleten egy órán át továbbkeverjük, utána a szerves fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Így halványsárga, olajszerű termék alakjában 11 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR $\gamma_{\text{film max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1730 ($>\text{C}=\text{O}$).

NMR (CDCl_3 -ban) δ : 9,5 (1H), 3,0–4,5 (1H), 2,5–3,0 (4H), 1,0–2,5 (4H).

122. példa

3-(Tetrahidropirán-4-il)-akrilsav-etil-észter előállítás

11 g 121. példában előállított aldehid, 32,3 g (trifenil-foszfóránilidén)-ecetsav-etil-észter és 200 ml toluol elegyét 4 órán át 100 °C hőmérsékleten keverés közben melegítjük. Ezután az oldószert eltávolítjuk, a maradékhoz 200 ml petrolétert adunk és a kivált csapadékot szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradékot vákuumban desztillálva 10,4 g hozammal jutunk a cím szerinti vegyülethez, amely olajszerű termék; forráspontja: 155–157 °C (2000 Pa).

IR $\gamma_{\text{film}}^{\text{max}}$ cm^{-1} : 1720 ($>\text{C}=\text{O}$), 1650 ($>\text{C}=\text{C}<$).

NMR (CDCl_3 -ban) δ : 6,6–7,1 (1H), 5,6–6,0 (1H), 4,0–4,4 (2H), 2,6–2,9 (4H), 1,5–2,4 (5H), 1,2–1,5 (3H).

123. példa

3-(Tetrahidropirán-4-il)-propionsav-etil-észter előállítás

10 g 122. példában előállított vegyület 150 ml etanolal készült oldatát 9 g 50 % nedvességet tartalmazó 10 %-os csontszén-palládium-katalizátor jelenlétében atmoszféranyomáson hidrogénezük. Ezután a reakcióelegyet 20 percig szobahőmérsékleten, majd 8 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük, és utána a katalizátort szűrővel eltávolítjuk. A szűrlethez 9 g 50 % nedvességet tartalmazó 10 %-os csontszén-palládium-katalizátort adunk, és 50 °C hőmérsékleten egy napig hidrogénezük. Ekkor a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így olajszerű termék alakjában 9,1 g hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet.

IR $\gamma_{\text{film}}^{\text{max}}$ cm^{-1} : 1740 ($>\text{C}=\text{O}$).

NMR (CDCl_3 -ban) δ : 3,9–4,3 (2H), 2,4–2,8 (4H), 1,8–2,4 (4H), 1,0–1,8 (8H).

A találmány szerinti vegyületek angiotenzin-I-konvertáz (angiotenzint átalakító) (ACE) enzimre kifejtett gátló hatását a következőképpen vizsgáltuk.

1. kísérlet

Kísérleti módszer

A vizsgálatot Cushman és munkatársai által leírt módszer [Biochemical Pharmacology, 20, 1637 (1971)] módosításával végeztük. Az ACE enzimre kifejtett gátló hatást szubsztátumként hippuril-L-hisztidil-L-leucin (a továbbiakban HHL) alkalmazásával határoztuk meg, és úgy adjuk meg, mint az ACE enzim hatására termelődött hippursav mennyiségének százalékos csökkenését a találmány szerinti vegyület hozzáadása után. A találmány szerinti vegyületet 0,02–0,5 % dimetil-szulfoxidot tartalmazó 100 millimólos borát-sósav-pufferoldatban (pH-érték 8,3, 300 millimól

nátrium-kloridot tartalmaz) oldottuk, és 100 μl ACE-enzim (fehérjekoncentráció 20 mg/ml) és 100 μl 1,25 millimólos HHL-oldat keverékéhez adtuk. Kísérletünkben kontrollként a vizsgálandó oldattal azonos koncentrációban dimetil-szulfoxidot tartalmazó borát-sósav-pufferoldatot alkalmaztunk. Az oldatot 37 °C hőmérsékleten egy órán át melegítettük, és utána 150 μl 1 n sósavoldatot adtunk hozzá, a reakció leállítása végett. Ezután 0,8 ml etil-acetátot tettünk hozzá, és percenként 11 500 fordulatszámmal 2 percig centrifugáltuk. Az etil-acetátos rétegből 0,5 ml térfogatú alikvot részt vettünk ki, és ezt nitrogénáramban 40 °C alatti hőmérsékleten beszárítottuk. A maradékot alaposan átkevertük 4,5 ml desztillált vízzel, és utána az elegyet 228 nm hullámhosszon kolorimetriásan mértük.

A találmány szerinti vegyületekkel a fenti vizsgálat során a 6. táblázatban összegezett eredményeket kaptuk.

6. táblázat

A vegyületet leíró példa sorszáma	Koncentráció (μM)	ACE-gátló hatás (%)
20	0,1	91
	1	99
58	0,1	95
	1	100
59	0,1	93
60	0,1	95
	1	99
61	0,1	93
69	0,1	99
	1	100
89	0,1	95
92	0,1	99
95	0,1	99
98	0,1	99

A találmány szerinti vegyületek angiotenzin-I-nyomásemelő aktivitásával szemben kifejtett vérnyomáscsökkentő hatását a következőképpen vizsgáltuk.

2. kísérlet

Kísérleti módszer

Kísérletünk céljára 250–350 g testsúlyú Sprague-Dawley hím patkányokat alkalmaztunk. Az állatok élelmet és ivóvizet szabadon fogyaszthattak.

A patkányokat 50 mg/testsúly-kg pentobarbital-nátrium intraperitoneális (hashártyán át történő) adagolásával a vizsgálat előtti napon elaltattuk, és az állatok combartériájába polietiléncsövet helyeztünk, a vérnyomás mérése céljából. A combvénába szintén csövet helyeztünk, az angiotenzin-I és angiotenzin-II befecskendezése céljából. Mindkét csövet rögzítettük.

A vizsgálat napján a kontroll-időszakban megmértük az átlagos vérnyomást elektromos hemodinamométer segítségével (MPU-0.5-290-O-III modell, gyártója a NEC-Sanei cég, Japán), és ezt poligráffal (NEC-Sanei, 365. típus vagy Nippon Kohden RM 45 típus) kijeletük. Ezt követően a combvénába angiotenzin-I-et, majd angiotenzin-II-t fecskendeztünk 300 ng/kg, illetve 100 ng/kg mennyiségben, és mértük a vérnyomás emelkedését. Ezután 10 mg/testsúly-kg (a következőkben: mg/kg) találmány szerinti vegyületet adagoltunk orálisan (szájon át) vizes oldatban, vagy vizes, gumiarábi-kumot tartalmazó szuszpenzióban. Ezen adagolás után 20, 60 és 120 perccel ismételt angiotenzin-I-et és angiotenzin-II-t fecskendeztünk be a vérnyomásemelő hatás megfigyelése céljából. Az angiotenzin-I vérnyomásemelő aktivitása százalékos gátlásának kiszámítása során a gátlás százalékos értékét az angiotenzin-II által kiváltott vérnyomásnövelő reakció időbeli változása alapján korrigáltuk.

A találmány szerinti vegyületekkel a fenti vizsgálat során a 7. táblázatban összegezett eredményeket kaptuk.

7. táblázat

A vegyületet leíró példa sorszáma	Dózis mg/kg orálisan	Az angiotenzin-I által kiváltott vérnyomás-emelkedés gátlása %-ban		
		20 perc után	60 perc után	120 perc után
18	10	82	58	60
23	10	97	89	86
57	10	98	96	86
55	10	87	78	82
38	10	93	73	63

5

3. kísérlet

Kísérleti módszer

10

300–400 g testsúlyú Sprague-Dawley hím patkányokat alkalmaztunk. Az állatok élelmet és ivóvizet szabadon fogyaszthattak.

15

A patkányokat 50 mg/kg pentobarbital-nátrium intraperitoneális adagolásával a vizsgálat előtti napon elaltattuk, és az állatok combartériájába poletilénscövet helyeztünk a vérnyomás mérése céljából. A combvénába szintén csövet helyeztünk az angiotenzin-I és angiotenzin-II befecskendezése céljából. Mindkét csövet rögzítettük.

20

A vizsgálat napján a kontrollidőszakban megmértük az átlagos vérnyomást egy elektromos hemodinamométer segítségével (MPU-0.5-290-0-III modell, gyártója a NEC-Sanei cég, Japán), és ezt poligráffal (NEC-Sanei, 365. típus vagy Nippon Kohden RM 45 típus) kijeletük. Ezt követően a combvénába angiotenzin-I-et, majd angiotenzin-II-t fecskendeztünk 300 ng/kg, illetve 100 ng/kg mennyiségben, és mértük a vérnyomás emelkedését. Ezután 300 ng/kg találmány szerinti vegyületet adagoltunk intravénás úton fiziológiás konyhasóoldatban, s ezt követően 5, 10, 30, 60, 90 és 120 perccel ismételt angiotenzin-I-et és angiotenzin-II-t fecskendeztünk be a vérnyomásemelő hatás megfigyelése céljából. Az angiotenzin-I vérnyomásemelő aktivitása százalékos gátlásának kiszámítása során a gátlás százalékos értékét az angiotenzin-II által kiváltott vérnyomásnövekvés időbeli változása alapján korrigáltuk.

25

30

35

40

A találmány szerinti vegyületekkel a fenti vizsgálat során a 8. táblázatban összegezett eredményeket kaptuk.

8. táblázat

A vegyületet leíró példa sorszáma	Dózis μg/kg (iv.)	Az angiotenzin-I által kiváltott vérnyomás-emelkedés gátlása %-ban					
		5 perc után	10 perc után	30 perc után	60 perc után	90 perc után	120 perc után
60	300	100	98	97	74	52	26
68	300	100	100	97	93	82	65
69	300	99	100	93	86	75	65
79	300	100	100	100	99	85	71
92	300	100	100	100	100	100	100
95	300	100	100	100	99	96	78

A találmány szerinti (I) képletű vegyületeket a magas vérnyomás kezelésére például a következő gyógyszerkészítmények alakjában használhatjuk.

Tabletták előállítása

(1) 3(S)-[1(S)-Etoxikarbonil-3-fenil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-hidroklorid	10 g
(2) Laktóz	90 g
(3) Búzakeményítő	29 g
(4) Magnézium-sztearát	1 g
	130 g
1000 tablettára	

A fenti (1) és (2) komponenseket 17 g (3) komponenssel összekeverjük, és 7 g (3) komponensből készített pasztával együttesen granuláljuk. Az így kapott szemcsékhez 5 g (3) komponenst és a (4) komponenst adjuk, és az így kapott keveréket tablettázógép segítségével 1000 darab tablettává sajtoljuk, amelyek mindegyike 7 mm átmérőjű, és 10 mg (1) hatóanyagot tartalmaz.

Kapszulák előállítása

(1) 3(S)-[1(S)-Etoxikarbonil-3-ciklohexil-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-hidroklorid	10 g
(2) Laktóz	135 g
(3) Finoman porított cellulóz	70 g
(4) Magnézium-sztearát	5 g
	220 g
1000 kapszulára	

Az összes fenti komponenseket összekeverjük, és 1000 darab 3. számú zselatinkapszulába (lásd a X. Japán Gyógyszerkönyvet) töltjük. Minden egyes kapszula 10 mg (1) hatóanyagot tartalmaz.

Injekciós oldat előállítása

(1) 3(S)-[1(S)-Karboxi-3-(4-piperidil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav	10 g
(2) Nátrium-klorid	9 g

A fenti komponenseket 1000 ml desztillált vízben oldjuk, és 1000 darab barna színű ampullába töltjük. Minden egyes ampulla 1 ml oldatot tartalmaz. Az ampullákban lévő levegőt nitrogéngázzal kiűzzük, s utána az ampullákat lezárjuk. Az előállítás teljes menetét steril körülmények között végezzük.

Tabletták előállítása

(1) 3(S)-[1(S)-Karboxi-6-(4-piperidil)-hexil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav	10 g
(2) Laktóz	90 g
(3) Búzakeményítő	29 g
(4) Magnézium-sztearát	1 g
	130 g
1000 tablettára	

A fenti (1) és (2) komponenseket 17 g (3) komponenssel összekeverjük, és 7 g (3) komponensből készített pasztával együttesen granuláljuk. Az így kapott szemcsékhez hozzáadunk 5 g (3) komponenst és a (4)

komponenst, és az így kapott keveréket tablettázógép segítségével 1000 darab tablettává sajtoljuk, amelyek mindegyike 7 mm átmérőjű, és 10 mg (1) hatóanyagot tartalmaz.

Kapszulák előállítása

(1) 3(S)-[1(S)-Karboxi-5-(4-piperidil)-pentil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav	10 g
(2) Laktóz	135 g
(3) Finoman porított cellulóz	70 g
(4) Magnézium-sztearát	5 g
	220 g
1000 kapszulára	

Az összes fenti komponenseket összekeverjük, és 1000 darab 3. számú zselatinkapszulába (lásd a X. Japán Gyógyszerkönyvet) töltjük. Minden egyes kapszula 10 mg (1) hatóanyagot tartalmaz.

Injekciós oldat előállítása

(1) 3(S)-[8-Amino-1(S)-(etoxi-karbonil)-oktil-amino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav-dihidroklorid	10 g
(2) Nátrium-klorid	9 g

A fenti komponenseket 1000 ml desztillált vízben oldjuk és 1000 darab barna színű ampullába töltjük. Minden egyes ampulla 1 ml oldatot tartalmaz. Az ampullákban lévő levegőt nitrogéngázzal kiűzzük, s utána az ampullákat lezárjuk. Az előállítás teljes menetét steril körülmények között végezzük.

A találmány szerinti (I) képletű, kondenzált héttagú gyűrűt tartalmazó vegyületek kiváló farmakológiai hatást mutatnak és gyógyszerként alkalmazhatók.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű benzoxazepinek és sóik előállítására – ahol az (I) képletben

R₃ jelentése hidrogénatom, vagy adott esetben (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom, adott esetben amino-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, tetrahidropiranyl-, tetrahidrotiopyranyl-, piperidil-, 1-[fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil]piperidil- vagy ftalimido-csoporttal helyettesített egyenes vagy elágazó láncú 1–10 szénatomos alkilcsoport, adott esetben a fenilcsoporton 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport vagy (3–8 szénatomos ciklo-alkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

Y jelentése karboxil-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy – a karboxilcsoportján adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett – fenil-alaninnal amidált karboxilcsoport;

azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – ahol a (II) képletben Y jelentése a fentiekben meghatározott – egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol a (III) képletben R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott – redukzív körülmények között kondenzálunk, vagy

b) egy (II) általános képletű vegyületet – ahol a (II) képletben Y jelentése a fentiekben meghatározott – valamilyen (VII) általános képletű vegyülettel – ahol a (VII) képletben R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott és W^a jelentése halogénatom, vagy valamilyen R^aSO_2-O- általános összetételű csoport, amelyben R^a jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil-, fenil- vagy 4-metil-fenil-csoport – reagáltatunk, majd kívánt esetben

I) olyan (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^3 és Y jelentése a fentiekben meghatározott és A jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, valamilyen (Ia') képletű vegyületből – ahol az (Ia') képletben R^3 , Y és A jelentése a fentiekben meghatározott és R^c és R^f jelentése azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy ftálimidocsoportot alkotnak – a védőcsoportot lehasítjuk,

vagy

II) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^3 és Y jelentése a fentiekben meghatározott, és R^4 jelentése piperidil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, egy (I) képletű vegyületet – ahol az (I) képletben R^4 jelentése 1-[fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-piperidil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, és R^3 és Y jelentése a fentiekben meghatározott – katalitikusan redukálunk, vagy szovolízisnek vetünk alá,

vagy

III) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése hidrogénatom és/vagy Y jelentése karboxilcsoport, egy (I) képletű vegyületet – ahol az (I) képletben R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport és/vagy Y (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot jelent – hidrolizálunk,

vagy

IV) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése hidrogénatom és/vagy Y karboxilcsoportot jelent, egy (I) képletű vegyületet – ahol az (I) képletben R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése benzilcsoport és/vagy Y benzil-oxi-karbonil-csoportot jelent – katalitikusan redukálunk,

vagy

V) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport és/vagy Y (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot jelent, egy (I) képletű vegyületet – ahol az (I) képletben R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése hidrogénatom és/vagy Y karboxilcsoportot jelent – észterező reakcióba viszünk,

vagy

VI) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, és Y jelentése – a karboxilcsoportján 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett – fenil-alaninnal amidált karboxilcsoport, egy (I) képletű vegyületet – ahol az (I) képletben R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott és Y karboxilcsoportot jelent – fenil-alaninnal, amelynek a karboxilcsoportja 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett, kondenzálunk,

10 majd kívánt esetben

15 olyan (I') általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, és R^5 jelentése a fenil-alanin aminocsoportjából egy H eltávolításával lezármasztatható csoport, egy (I') képletű vegyületet – ahol az (I') képletben R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, és $-CO R^5$ jelentése a karboxilcsoportján 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett fenil-alaninnal amidált karboxilcsoport – hidrolizálunk,

20 és kívánt esetben

egy bármely fenti módon kapott (I) általános képletű vegyületet valamilyen sójává alakítunk.

25

(Elsőbbsége: 1984. 07. 13.)

30 2. Eljárás az (I) általános képletű benzoxazepinek és sóik előállítására – ahol az (I) képletben

R_3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

35 R_4 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazóláncú 1–10 szénatomos alkilcsoport, vagy adott esetben a fenilcsoporton 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy (3–8 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

40 Y jelentése karboxil-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, vagy – a karboxilcsoportján adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett – fenil-alaninnal amidált karboxilcsoport;

45 azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – ahol a (II) képletben Y jelentése a fentiekben meghatározott – egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol a (III) képletben R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott – redukzív körülmények között kondenzálunk, vagy

55 b) egy (II) általános képletű vegyületet – ahol a (II) képletben Y jelentése a fentiekben meghatározott – valamilyen (VII) általános képletű vegyülettel – ahol a (VII) képletben R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott és W^a jelentése halogénatom, vagy valamilyen R^aSO_2-O- általános összetételű csoport, amelyben R^a jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenil- vagy 4-metil-fenil-csoport – reagáltatunk,

60 majd kívánt esetben

65 olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése hidrogénatom és/vagy Y jelentése karboxilcsoport,

egy (I) képletű vegyületet – ahol az (I) képletben R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és/vagy Y (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot jelent – hidrolizálunk,

vagy

olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése hidrogénatom és/vagy Y karboxilcsoportot jelent, egy (I) képletű vegyületet – ahol az (I) képletben R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése benzilcsoport és/vagy Y benzil-oxi-karbonil-csoportot jelent – katalitikusan redukálunk,

vagy

olan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és/vagy Y (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot jelent, egy (I) képletű vegyületet – ahol az (I) képletben R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, R^3 jelentése hidrogénatom és/vagy Y karboxilcsoportot jelent – észterező reakcióba viszunk,

vagy

olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, és Y jelentése – a karboxilcsoportján 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett – fenil-alaninnal amidált karboxilcsoport, egy (I) képletű vegyületet – ahol az (I) képletben R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott és Y karboxilcsoportot jelent – fenil-alaninnal kondenzálunk, amelynek a karboxilcsoportja 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett,

majd kívánt esetben

olyan (I'') általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott és $R^{5'}$ jelentése a fenil-alanin aminocsoportjából egy H-eltávolításával le származtatható csoport, egy (I') képletű vegyületet – ahol az (I') képletben R^3 és R^4 jelen-

tése a fentiekben meghatározott, és $-CO R^5$ jelentése – a karboxilcsoportján 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett – fenil-alaninnal amidált karboxilcsoport – hidrolizálunk,

5 és kívánt esetben

egy bármely fenti módon kapott (I) képletű vegyületet valamilyen sójává alakítunk.

(Elsőbbsége: 1983. 08. 12.)

10

3. Eljárás angiotenzin-konvertáz-enzimet gátló, keringési zavarok és betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból alkalmas sóját – a képletben R^3 , R^4 és Y jelentése az 1. igénypontban megadott – a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

15

20

(Elsőbbsége: 1984. 04. 27.)

25

4. Eljárás angiotenzin-konvertáz-enzimet gátló, keringési zavarok és betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból alkalmas sóját – a képletben R^3 , R^4 és Y jelentése a 2. igénypontban megadott – a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

30

(Elsőbbsége: 1983. 08. 12.)

35

5. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás és az I), III), IV), V) és VI) utólagos lépések, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

40

(Elsőbbsége: 1984. 04. 27.)

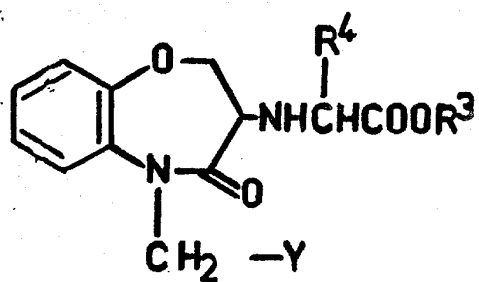
6 db ábra

Nemzetközi osztályozás:

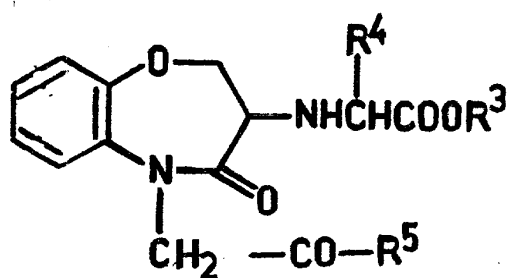
C 07 D 267/14;

C 07 D 413/12;

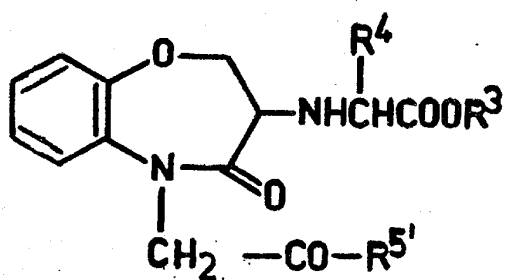
A 61 K 31/55



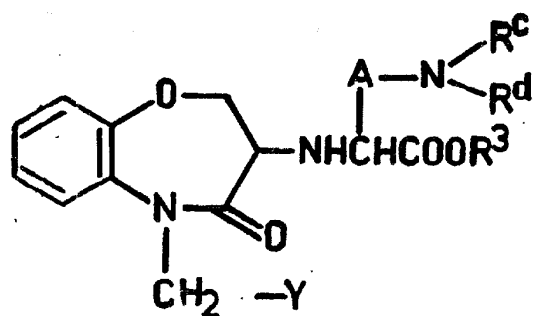
(I)



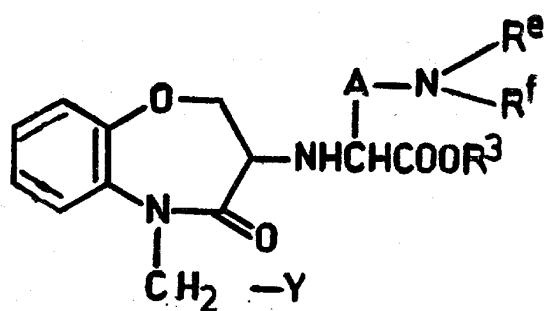
(I')



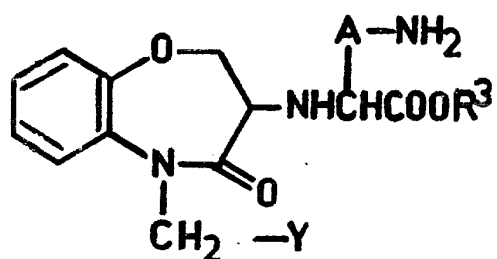
(I'')



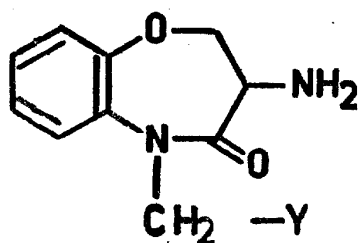
(Ia)



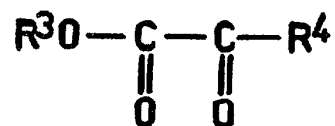
(Ia')



(Ib)



(II)



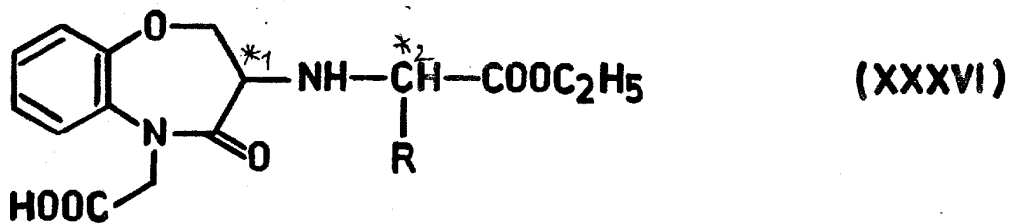
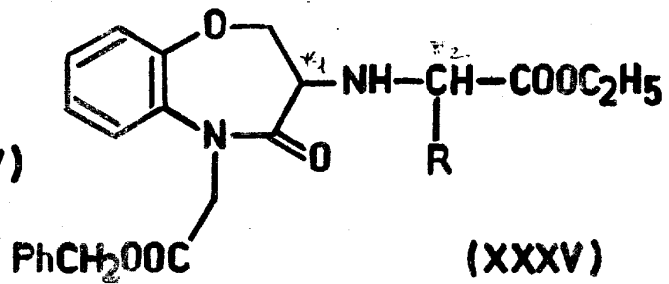
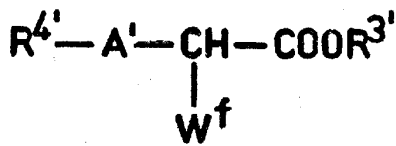
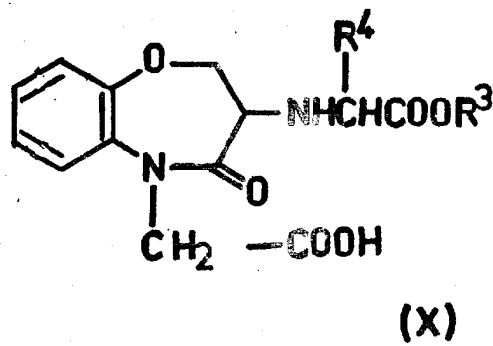
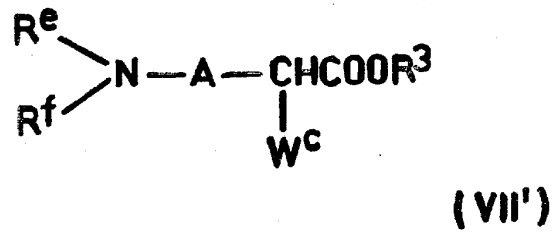
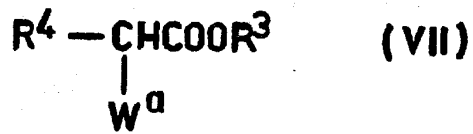
(III)

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 267/14;

C 07 D 413/12;

A 61 K 31/55

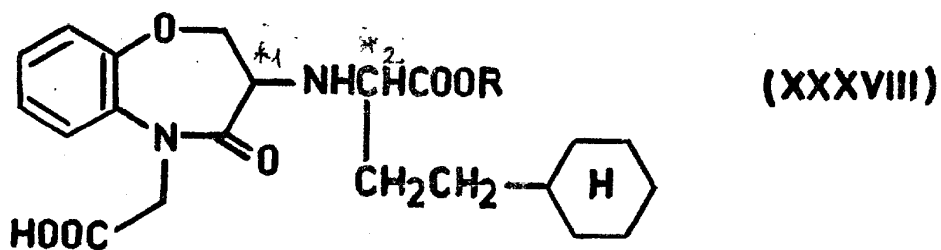
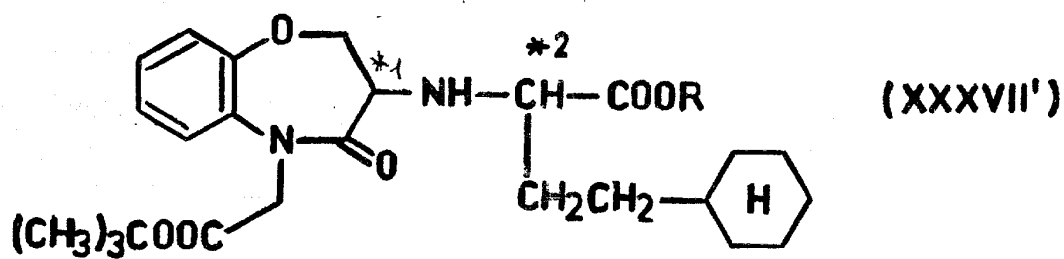


Nemzetközi osztályozás:

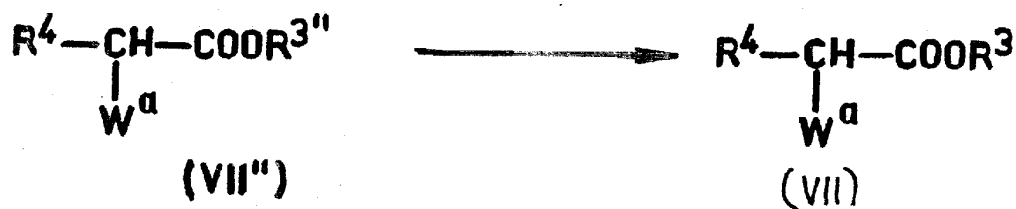
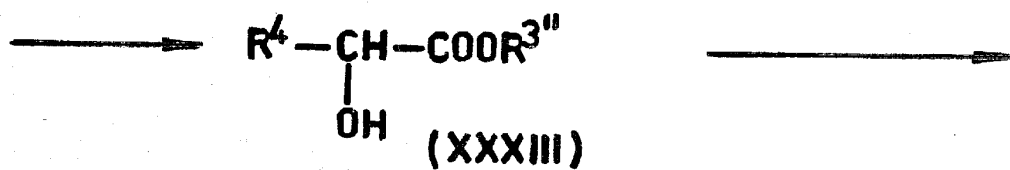
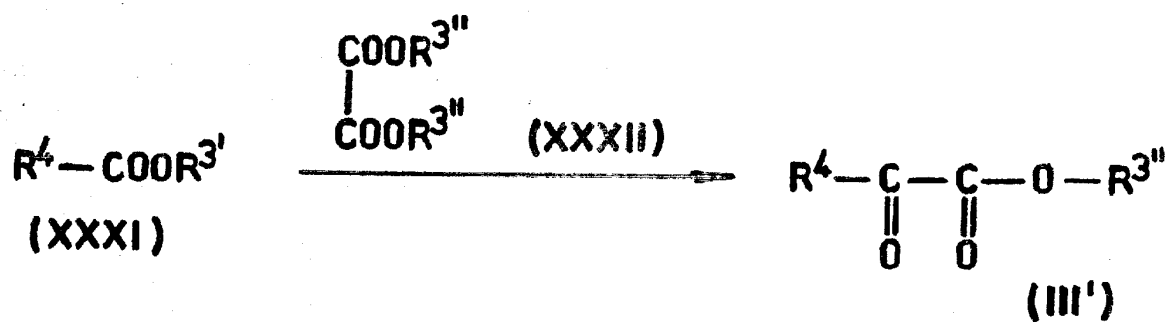
C 07 D 267/14;

C 07 D 413/12;

A 61 K 31/55



C reakcióvázlat

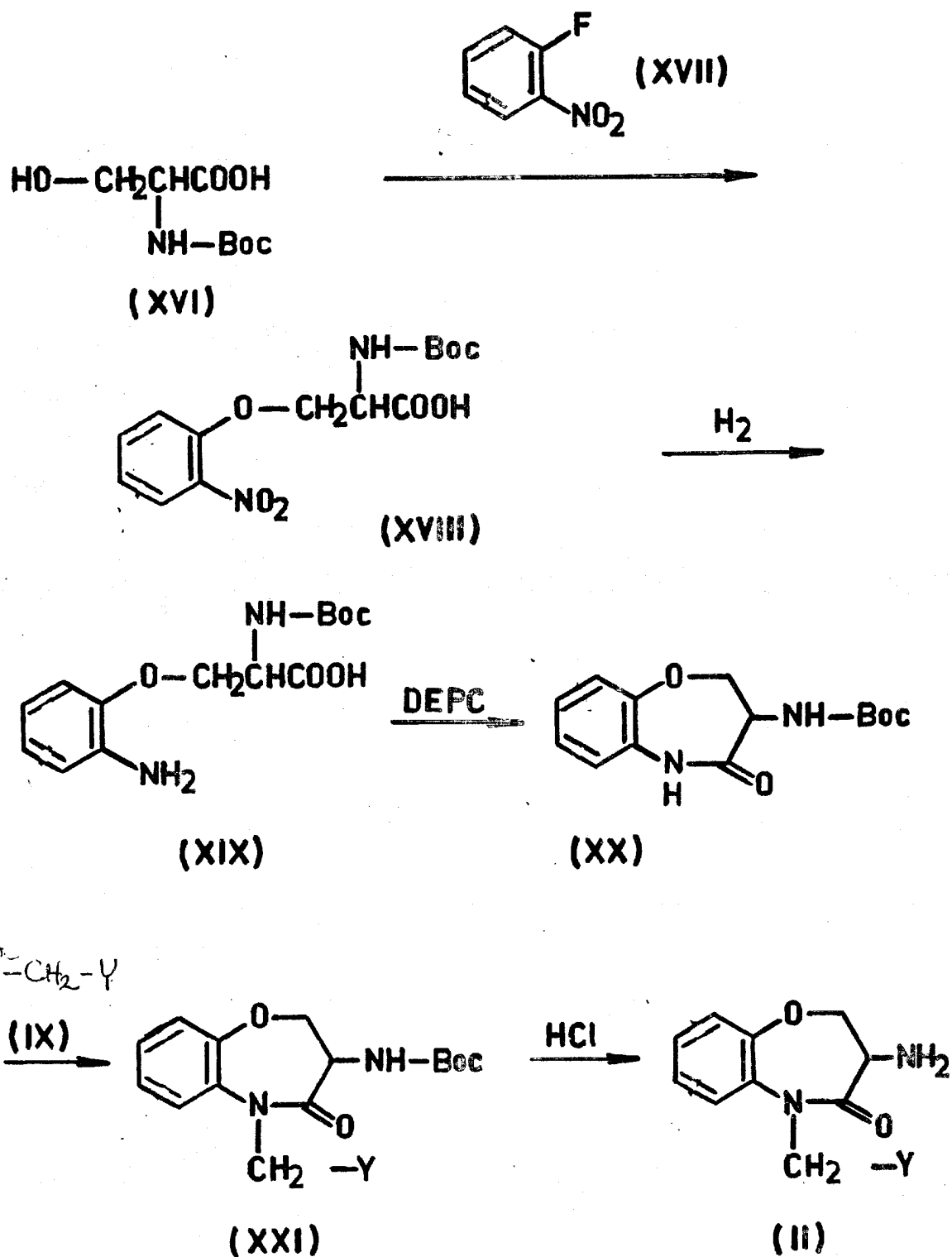


Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 267/14;

C 07 D 413/12;

A 61 K 31/55

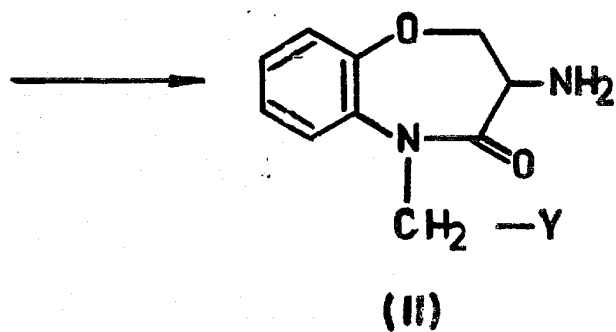
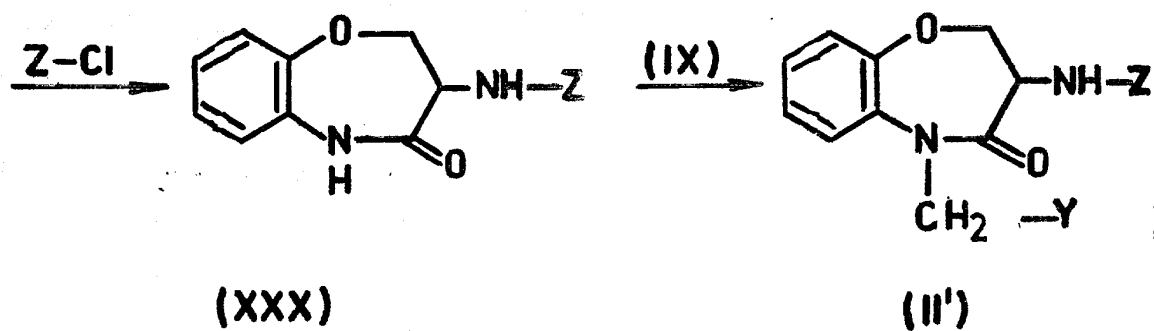
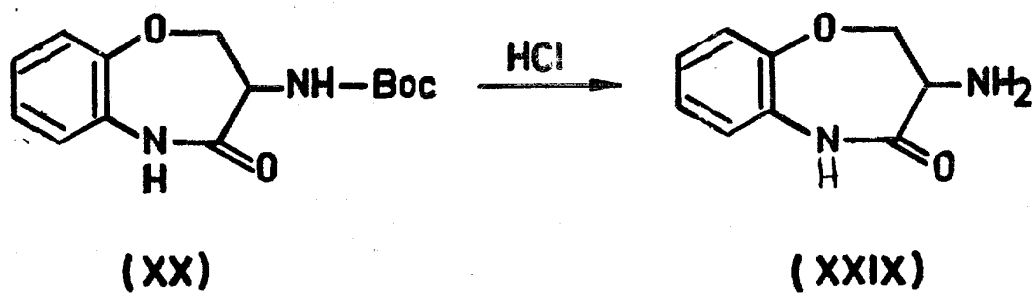
A reakcióvázlat

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 267/14;

C 07 D 413/12;

A 61 K 31/55

B reakcióvázlat

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet