

P0201635

73.977/SZE

ELJÁRÁS HELYETTESÍTETT [1,4]-DIAZEPINO[6,7,1-*hi*]-
-INDOL-4-ONOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás az (I) képletű tiszta enantiomer diazepino-indolon,
- amely képletben a substitúciók főleg példái:

- A jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicsoport, nitrocsoport cianocsoport vagy NR^1R^2 csoport; *

előállítására,

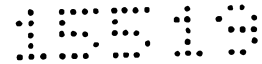
amelynek során a (II) képletű terméket intramolekulárisan ciklizáljuk egy gyenge Lewis sav katalizátor jelenlétében.

- B jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- amennyiben Z jelentése CH csoport, akkor Z^1 és Z^2 mindegyikének jelentése CH csoport vagy nitrogénatom; vagy amikor Z jelentése nitrogénatom, akkor Z^1 és Z^2 jelentése CH csoport;
- X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_j-OR^3$ csoport, halogénatom, cianocsoport, $-O-(1-6$ szénatomos alkilcsoport), $-C(=O)R^4$, $-C(=O)-OR^5$, $-C(=O)NR^6R^7$, vagy (VIII) vagy (IX) képletű csoport; —

jellemező ábra:

(I), (VII), (IX), (II)

Zal Melinda



P0201635

73.977/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**ELJÁRÁS HELYETTESÍTETT [1,4]-DIAZEPINO[6,7,1-*hi*]-
-INDOL-4-ONOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

A TALÁLMÁNY TÁRGYA

A találmány tárgya új eljárás az optikailag aktív

[1,4]-

-diazepino]-[6,7,1-*hi*]-indol-4-onok előállítására, amelyet a különböző betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerek készítésére használunk, beleértve az olyan kezeléseket, amelyek a foszfodiészteráz 4 (PDE4) gátlásán alapulnak. E gyógyszereket különösen gyulladásgátlóként, allergiaellenes szerként, hörgőtágítóként vagy asztma ellenes szerként használjuk.

A WO 98/49169 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés, amely referenciaként beépül e találmányba, leírja az (Ia) képletű PDE4 inhibitor diazepino-indolon származékokat, amely képletben

- A jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxycsoport, nitrocsoport vagy aminocsoport;
- B jelentése hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített alkilcsoport
- X_1 és X_2 jelentése azonos vagy különböző, hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxycsoport, vagy alternatív módon adott esetben helyettesített $-CH_2OH$ vagy $-CO_2H$ csoport;
- amennyiben Z jelentése CH csoport, akkor Z_1 és Z_2 mindegyikének jelentése CH csoport vagy nitrogénatom;

vagy amikor Z jelentése nitrogénatom, akkor Z_1 és Z_2 jelentése CH csoport.

A WO 98/49169 számú találmányi bejelentésben az előnyös (I) képletű vegyületek azok az [1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-4-on származékok, amelynek 3-as helyzetű szénatomja S konfigurációjú.

A WO 98/49169 számú találmányi bejelentés szerint racém vegyületeket állítottak elő, amelyeket vagy királis fázisú kromatográfia, vagy optikailag aktív bázissal történő rezolválással tudtak szétválasztani. A WO 98/49169 számú találmányi bejelentésben leírt eljárás hátránya többek között az alacsony termelés, és a rezolválás szükségessége az utolsó lépésben.

A TALÁL MÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

Tulajdonképpen egy fejlesztett eljárást találtunk ugyanezen termékek előállítására közvetlenül tiszta enantiomerek formájában, amely eljárás hatékony, gazdaságos, és közvetlenül a találmány tárgyát képező vegyületet szolgáltatja. Következésképpen, a jelen eljárás kiküszöböli az eddig ismert eljárások hátrányait, és adaptálható méretnövelésre, ipari méretekben történő alkalmazásra is.

A találmány tárgya egy fejlesztett eljárás az optikailag aktív, helyettesített (I) képletű [1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-4-onok, amely képletben

- A jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, nitrocsoport vagy aminocsoport;
- B jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport

- amennyiben Z jelentése CH csoport, akkor Z^1 és Z^2 mindegyikének jelentése CH csoport vagy nitrogénatom; vagy amikor Z jelentése nitrogénatom, akkor Z^1 és Z^2 jelentése CH csoport.
- X^1 és X^2 jelentése azonos vagy különböző, hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxycsoport, vagy alternatív módon adott esetben helyettesített $-CH_2OH$ vagy $-CO_2H$ csoport.

A TALÁLMÁNY RÉSZLETES LEÍRÁSA

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű diazepino-indolon enantiomerek, amely képletben

- A jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxycsoport, nitrocsoport cianocsoport vagy NR^1R^2 csoport;
- R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport vagy a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy 4 vagy 5 szénatomból álló gyűrűt alkotnak;
- B jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- amennyiben Z jelentése CH csoport, akkor Z^1 és Z^2 mindegyikének jelentése CH csoport vagy nitrogénatom; vagy amikor Z jelentése nitrogénatom, akkor Z^1 és Z^2 jelentése CH csoport;
- X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_j-OR^3$ csoport, halogénatom cianocsoport, $-O-(1-6 \text{ szénatomos alkilcsoport})$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)-OR^5$, $-C(=O)NR^6R^7$, vagy a (VIII) vagy a (IX) képletű csoport;

R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport, fenil-etil-csoport vagy $-Q^1-Q^2$ -csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $CHR^A-C(=O)-OM^2$ vagy $-Q^3-Q^4$ -csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy Q^5-Q^6 -csoport;

R^A jelentése természetes alfa-aminosav maradék, az aminocsoportot viselő szénatom konfigurációja lehet S vagy R;

Q^1 jelentése $-(CH_2)_k-(CHOH)_m-(CH_2)_p$ -csoport;

Q^2 jelentése hidroxilcsoport, $-O$ -(1-6 szénatomos alkil-csoport), $-OC(=O)$ -(1-6 szénatomos alkil-csoport), vagy 4-morfolinil-csoport;

Q^3 és Q^5 jelentése egymástól függetlenül egy kémiai kötés, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ vagy $-(CH_2)_3-$ -csoport;

Q^4 jelentése $-NM^3M^4$ vagy 4-morfolinil-csoport;

Q^6 jelentése $-M^5$ vagy $-OM^6$ csoport;

M^1 , M^2 , M^3 , M^4 , M^5 és M^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

j értéke 1, 2 vagy 3; k értéke 1, 2 vagy 3;

m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, azzal a feltétellel, ha $m > 0$, akkor $p > 0$;

továbbá izomereik, racém formáik, gyógyszerészetileg elfogadható sóik, szolvátjaik, észterek, amidjaik és prodrugjaik előállítására.

A találmány leírásában használt „halogénatom” kifejezés jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom;

A „rövidszénláncú alkilcsoport” vagy „1-4 szénatomos alkilcsoport” jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy alternatív módon a ciklopropilmetil-csoport;

A „rövidszénláncú alkoxicsoport” kifejezés jelentése egy -O-Alk csoport, ahol Alk jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

Az „1-6 szénatomos alkilcsoport” jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy alternatív módon a ciklopropil-metil-csoport.

A jelen találmányban leírt eljárás során közvetlenül az optikailag aktív (I) képletű [1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-4-on vegyületeket állítjuk elő az optikailag aktív (II) képletű 3-amino-di-azepinekből az 1. Reakcióvázlaton bemutatott kémiai reakció alapján, ahol

A, Z, Z¹, Z², B, X¹ és X² jelentése a korábban az (I) képletű vegyületre megadott;

R jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, előnyösen metil-csoport.

E reakció során a (II) képletű intermediert ciklizáljuk, előnyösen szobahőmérsékleten vagy 0 °C alatti hőmérsékleten, Lewis sav, mint például a szkandium-trifluor-metánszulfonát jelenlétében, így az (I) képletű vegyületet nyerjük.

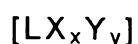
A (II) képletű intermediert feloldjuk egy oldószerben, szobahőmérsékleten hozzáadjuk a katalitikus mennyiségű Lewis savat, előnyösen szkandium-trifluor-metánszulfonátot. A reakció során az (I) képletű vegyületet nyerjük, amelynek optikai tisztaságát királis HPLC segítségével igazoljuk.

Általánosabban, a jelen találmány eljárásában alkalmazott Lewis savakat elsősorban az alábbi közleményekben találjuk meg: i) Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, Third Edition (John Wiley & Sons, New York, 1985); ii) Olah, G. és Meidar D.: „Friedel-Crafts Reactions” *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, Third Edition, **11**, 269-300 (John Wiley & Sons, New York, 1978), iii) Satchell, D.P.N. és Satchell, R.S.: „Quantitative Aspects of Lewis Acidity”, *Quarterly Reviews The Chemical Society*, London), 1971, **25**, 171-199, iv) Xie, W., Jin, Y. és Wang, P.G.: „Lanthanide triflates as unique Lewis acids”

CHEMTECH, 1999, **29**, 23-29 és v) Marshman, R.W., „Rare earth triflates in organic synthesis” *Aldrichimica Acta*, 1995, **28**, 77-84.

E találmány eljárásában az erős Lewis savak (mint az alumínium-klorid, vas-klorid és ekvivalens vegyületek) nem tűnnek olyan hatékony katalizátornak, mint a gyenge Lewis savak.

A jelen találmányban alkalmazott Lewis savak az



képletű, üres elektronhéjjal rendelkező vegyületek vagy komplexek,

ahol L jelentése fématom, bóratom, szilíciumatom vagy antimonatom,

X és Y jelentése semleges vagy anionos nemfém ligand atom vagy gyök,

x és y mindegyikének értéke 0 vagy egész szám.

L jelentése tipikusan bór, alumínium, szilícium, szkandium, titán, gallium, indium, ittrium, cirkónium, ezüst, ón, antimon, lantán és lantanidák, higany, tallium, mangán, vas, kobalt, nikkel, réz, cink, kalcium és magnézium vagy más átmeneti fém. Előnyösen L jelentése bór, szilícium alumínium, szkandium, lantanidák, titán, gallium, ezüst, ón, vas, cink és a magnézium.

X és Y jelentése tipikusan halogenidion, oxigén, oxigén tartalmú csoport, szerves csoport és szerves anion.

Az oxigén tartalmú csoportok közé soroljuk például az oxigént vagy alkoxi iont, a fenoxi-csoportot, a karboxilát aniont, a béta-keto-karboxilát aniont, a szulfát iont, a szulfonátiont, a foszfát iont, a foszfonátot és ekvivalens ionokat, csoportokat.

A szerves csoportok közül példái közül említjük az alkil-, helyettesített alkil-, cikloalkil-, helyettesített cikloalkil-, fenil-, helyettesített fenil-, fenil-alkil és helyettesített fenil-alkil-csoportokat.

A szerves anionok közül a ciklopentadienil- és helyettesített ciklopentadienil-csoportokat alkalmazzuk.

A Lewis savak előnyösen legalább egy oxigén tartalmú ligandot tartalmaznak, példaként említjük az alkoxi-csoportot vagy szulfonát-csoportot. Az előnyösen alkalmazott Lewis savak a legalább egy oxigénatomot tartalmazó bór, alumínium, szilícium, szkandium, lantanida, titán, gallium, ezüst, ón, vas, cink vagy magnézium komplexek. A jelen találmányban előnyösen alkalmazott gyenge Lewis savak közé soroljuk a szkandium-trifluor-metánszulfonátot, az alumínium-trifluor-metánszulfonátot, valamint az itterbium- vagy más lantanida-, a szilícium-, magnézium-, ón(II)-, a réz(II)-, a cink- vagy ezüst-trifluor-metán-szulfonátokat; a dimetoxi-diciklopentadienil-titánium(IV)- vagy a diciklo-pentadienil-titánium(IV)-bisz-trifluor-metán-szulfonátot; a vas(III)-, az alumínium- vagy cink-acetil-acetonátot; a cink-diacetátot; a dimetoxi-magnézium-, triizo-propoxi-alumínium-, tetrabutoxi-titán(IV)-, tetraizopropoxi-ti-tán(IV)-, trimetil-bór-, trietil-alumínium-, dietil-cink-, triizo-butyl-alumínium-, tetrabutyl-ón(IV)-, trifenil-bór-, trifenil-antimon-csoportot; vagy a halogenideket, különösen a cink-, ón(II)-, antimon(III)-, antimon(V)-, titán(III)-, titán(IV)-, szkandium-, indium-, gallium- és higany(II)-kloridot vagy előnyösen a fenti kationok bromidjait.

A ciklizációs reakciót egy inert oldószerben végezzük, azaz olyan oldószerben, amely nem lép reakcióba a reaktánsokkal, vagy a reakciótermékekkel, és amely nem lép reakcióba nem kívánt módon a Lewis sav katalizátorral. Az oldószer aprotikus és előnyösen nem nagyon poláris. Az előnyös oldószerek az aromás szénhidrogének, mint a benzol, toluol, nitro-benzol, vagy klór-benzol; az alifás szénhidrogének, mint a pentán, hexán vagy heptán; a dialkil-éterek, mint a dietil-éter vagy diizopropil-

-éter; a klórozott szénhidrogének, mint a diklórmetán, triklórmetán, tetraklórmetán vagy diklór-etilén; az 1,1,1-trimetoxi-alkánok, mint a trimetil-ortoacetát; a ciklusos éterek, mint a tetrahydro-furán vagy dioxán; és a fenti oldószerkeverékek. A reakció teljes végbemeneteléhez nem szükséges az, hogy a reaktáns vagy a katalizátor teljesen feloldódjon az alkalmazott oldószerben.

Az alkalmazott Lewis sav mennyisége általában 1-10 mól % a (II) képletű kiindulási anyagra számolva. E ciklizációs reakcióban a Lewis sav minimális mennyisége a (II) képletű kiindulási anyagra számolva függ a szóban forgó Lewis sav aktivitásától, a reakció hőmérsékletétől, és a reakció maximális időtartamától; amelyeket a rutin kísérletek alapján állapítunk meg. A Lewis savat könnyen visszaforgathatjuk a reakció végén.

Az alkalmazott Lewis sav előnyösen oldódik a reakcióhoz használt oldószerben.

Egy vízelvonó szert, mint a vízmentes magnézium-szulfát vagy molekulaszita, adott esetben adagolhatunk a ciklizációs reakcióelegybe.

A ciklizációs reakció hőmérséklete mintegy 0-40 °C, előnyösen 25-40 °C. Ajánlatos a reakciót 40 °C alatti hőmérsékleten végezni az epimerizáció visszaszorítása céljából.

A reakció időtartama általában 6 és 48 óra között van. A reakció előrehaladását követhetjük HPLC vagy vékonyréteg-kromatográfia segítségével, és a reakciót leállíthatjuk, ha kiindulási anyagot nem látunk a reakcióelegyben.

Amennyiben A jelentése a végtermékben primer aminocsoport, az eljárás során alkalmazunk egy korábbi intermediert, ahol az (I) képletű vegyületben A jelentése nitrocsoport, amelyet kémiai, vagy katalitikus redukcióval aminocsoporttá alakítunk úgy, hogy az aszimmetriás szénatomra konfigurációja

ne változzon. E lépés során az (I) képletű vegyület nitrocsoportját redukáljuk egy megfelelő redukáló rendszerrel, ezek a rendszerek, többek között, a cink savas közegben, a titán-klorid savas közegben, vagy az ón-klorid etanolos közegben; e lépéseket leírását részletesen a kísérleti részben a (7), (13) és (18) képletű vegyületek előállítása során találjuk meg.

E reakciók kivitelezése során általában hideg reakciókörülményeket alkalmazunk, de az előnyösen alkalmazott reakciót metanolban, ruténium-szén katalizátor jelenlétében végezzük, 80 °C alatti hőmérsékleten, 400-800 kPa hidrogénnyomást alkalmazva. A hidrogénezési idő kevesebb, mint 2 óra, előnyösen 1,5 óra.

A (II) képletű vegyületet előállíthatjuk a 2. Reakcióvázlaton bemutatott módon, ahol A, Z, Z¹, Z², X¹ és X² jelentése azonos az (I) képletű vegyületnél megadottal és PG jelentése egy védőcsoport.

Az első lépés az optikailag aktív (VI) képletű amino-benzodiazepin reakciója az amino-csoportján védett, megfelelően helyettesített (V) képletű antranilsav származékkal, amely reakció során a (IV) képletű intermediert nyerjük.

Ezt követően a (IV) képletű intermediert védőcsoportját eltávolítjuk, így a szabad aminocsoporttal rendelkező (III) képletű intermediert nyerjük.

A (III) képletű intermediert reagáltatjuk egy megfelelő, (VII) képletű orto-észterrel (vagy 1,1,1-trialkoxi-alkánnal) enyhe körülmények között azért, hogy az aszimmetrikus szénatomon epimerizáció ne következzen be, így a (II) képletű intermedierekhez jutunk.

Néhány esetben az (V') képletű antranilsavat, amely nem tartalmaz az aminocsoporton védőcsoportot, kondenzációs reakcióba vihetjük közvetlenül a (VI) képletű amino-ben-

zodiazepinnel, amely reakció közvetlenül szolgáltatja a (III) képletű intermedier (B eljárás).

Pontosabban, a 2. Reakciósémán bemutatott A eljárás a (IV) képletű intermedier előállítása a (VI) képletű amin és a 2-

-antranilsavból előállított (V) képletű intermedier reakciójával. Az első lépés a (VI) képletű amin N-acilezése az (V) képletű, védőcsoporttal rendelkező 2-antranilsav származékkal. A reakciót vízmentes szerves oldószerben, mint a klórozott szénhidrogének, például a diklórmétán vagy triklór-etán, nyílt láncú, vagy ciklusos éterben, mint például az 1,2-dimetoxi-etán, tetrahidro-furán vagy dioxán, egy poláris aprotikus oldószer, mint például a piridin, dimetil-szulfoxid vagy N,N-dimetil-formamid (DMF) vagy bármilyen más megfelelő oldószer és azok keverékei, hajtjuk végre. A reakciót előnyösen egy kapcsoló ágens és adott esetben egy szerves bázis jelenlétében végezzük.

Így, a reakció kapcsoló ágenseként

- egy O-[(etoxi-karbonil)-cianometil-amino]-N,N,N',N'-tetrametil-urónium tetrafluoroborát / N,N-diizopropil-etil-amin kombinációt, vagy

- egy izobutil-kloro-formát / N-metil-morfolin kombinációt, vagy

- előnyösen hidroxibenzotriazol (HOBt) és karbodiimid, mint például előnyösen az N,N'-diciklohexil-karbodiimid (DCC), vagy N,N'-diizopropil-karbodiimid, vagy karbonil-diimidazol kombinációját alkalmazzuk,

egy semleges, vízmentes oldószerben, mint a diklórmétán vagy DMF, 0 °C hőmérsékleten.

Az A eljárás 1. lépésében az (V) képletű t-butoxi-karbonil-aminosavat izolált formában alkalmazzuk.

A 2. lépés a (IV) képletű intermedier aminocsoportja védőcsoportjának eltávolítása acélból, hogy a szabad

aminocsoportot tartalmazó (III) képletű primer amint kapjuk. A reakció során, az előnyös eljárás szerint a (IV) képletű intermediert feloldhatjuk egy savban, mint a trifluor-ecetsav, és hagyjuk annyi ideig reagálni, amelyet az alkalmazott védőcsoport eltávolítása igényel. Az előnyösen alkalmazott védőcsoport, a t-butoxi-karbonil-csoport esetében amelyet ezután „t-BOC” csoport névvel jelölünk, a reakcióelegyet fél órán át állni hagyjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk diklórmetánban, semlegesre mossuk 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal. Ily módon a (III) képletű intermedierhez jutunk.

A találmány kivitelezési példáit bemutató kísérleti részben az A eljárást az 1., 2., 4. és 5. példák illusztrálják.

A (III) képletű vegyület előállítható a B eljárás alapján lényegesen alacsonyabb termeléssel egy, az aminocsoportján védőcsoportot nem tartalmazó (V') képletű antranilsav és a (VI) képletű kiindulási enantiomer amin közvetlen kapcsolásával is.

Ez esetben a kapcsoló ágens lehet a DCC/HOBT kombináció. E kémiai reakcióban más savakat, mint például a hangyasav, diklór-ecetsav vagy bármilyen más szerves és szervetlen savak, alkalmazhatunk oldószer nélkül, vagy különböző arányú oldószer-elegyben olyan koncentrációban és hőmérsékleten, amely körülmények között a benzodiazepin gyűrű hidrolízise nem következik be.

A B eljárást a kísérleti részben a 3. példa reprezentálja.

A B eljárás során a (III) képletű intermedierből indulunk ki, és a következő lépések azonosak a két eljárásra:

A harmadik lépésben a (III) képletű intermedier oldatát reagáltatjuk keverés közben egy (VII) képletű ortoészterrel, előnyösen egy metil-ortoészterrel a (II) képletű vegyület előállítása céljából, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő reakcióban. E harmadik lépésben célszerű alacsony hőmérsékletet alkalmazni, és különösen ügyeljünk arra, hogy ne

lépjük túl a 40 °C hőmérsékletet, amely esetben a (III) és (II) képletű vegyületek epimerizálódhatnak, racém keveréket eredményezve. A kapcsolási reakció időtartama elérheti a 24 órát, sokszor azonban a reakció rövidebb idő alatt megy végbe. Lehetséges egy olyan megoldás is, hogy a reakció során keletkező metanolt vákuum desztillációval eltávolítjuk, a reakció egyensúlyát eltolva a teljes átalakulás irányába.

Az (V) képletű védőcsoporttal ellátott és helyettesített antranilsav származékokat megtaláljuk az irodalomban; amennyiben nem, akkor azok előállíthatók a (2) képletű 2-(t-butoxi-karbonilamino)-benzoesav előállításának analógiájára, amelynek előállítását az alább leírt kísérleti részben adjuk meg.

KISÉRLETI RÉSZ

A következő példák illusztrálják a találmány korlátozásának szándéka nélkül az eljárás megvalósítását a találmány és a nyert termékek alapján. A jelen találmányban leírt eljárás bemutatja az (I) képletű termék előállítását, amely egy S enantiomer, ezáltal a megfelelő R antipód előállítása az optikailag aktív intermediérből az irodalomban jártas szakemberek számára nyilvánvaló és benn foglaltatik e találmányban.

A termékek és a fontos előállított intermedierek tisztaságát, azonosítását és fiziko-kémiai tulajdonságait az alábbiak szerint határozzuk meg:

- A termékek tisztaságát vékonyréteg-kromatográfia (VRK = TLC) segítségével határozzuk meg szilikagél lapot (Merck 60-F254) használva, és az R_f értéket azzal a futtatószerrel határoztuk meg, amelyet a termékek kromatográfiás analízisére alkalmaztunk. Ezen oldószerkelegyek azonosítására a következő rövidítéseket alkalmaztuk:

- D/M1: diklórmétán - metanol 99:1 (v/v)
D/M2: diklórmétán - metanol 98:2 (v/v)
D/M5: diklórmétán - metanol 95:5 (v/v)
D/MN5: diklórmétán – 10 % ammónium-hidroxidot tartalmazó metanol 95:5 (v/v)
D/MN20: diklórmétán – 10 % ammónium-hidroxidot tartalmazó metanol 80:20 (v/v)

A termékek azonosítását, kémiai szerkezetük felderítését proton magmágneses rezonancia spektroszkópia (^1H NMR) és infravörös spektroszkópia segítségével határoztuk meg.

Az ^1H NMR spektrumokat 400 MHz-es Bruker készüléken vettük fel, a vegyületeket deutero-kloroformban oldottuk fel és belső standardként tetrametil-szilánt használtunk. A jelek természetét, alakját, kémiai eltolódásukat ppm egységben adjuk meg továbbá megadjuk az azokat reprezentáló protonok számát a leíró részben.

Az infravörös spektrumokat kálium-bromid pasztillában egy Shimadzu IR-435 készüléken vettük fel.

A különböző enantiomerek optikai tisztaságát magas nyomású (teljesítményű) folyadék kromatográfia (HPLC) segítségével határoztuk meg Merck típusú rendszert használva, amely 250 x 4,6 mm Pirkle D-fenil-glicin optikailag aktív kolonnát alkalmaz, adatai: 5 μm részecskeméret, a hőmérséklet termosztáttal beállítva 35 $^{\circ}\text{C}$ -ra; eluens: hexán – etanol 50:50, áramlási sebesség: 1 ml/perc. Az eredményt, az enantiomer felesleget

(enantiomeric excess=ee) a következő képlettel határozzuk meg:

$$ee = \frac{(\text{S}) \text{ enantiomer tömege} - (\text{R}) \text{ enantiomer tömege}}{(\text{S}) \text{ enantiomer tömege} + (\text{R}) \text{ enantiomer tömege}}$$

Amennyiben megfelelő mennyiségű anyag rendelkezésre állt, a fiziko-kémiai paramétereket, mint a nem korrigált olvadási tartományt adtuk meg, amelyet kapilláris cső módszerrel határoztunk meg, megadtuk továbbá az optikai forgatást, amelyet szobahőmérsékleten, 20 °C körüli hőmérsékleten egy Polartronic készüléken 10 cm hosszú cella alkalmazásával mértünk meg.

A kísérleti részben használt „az oldószerek koncentrációja vagy eltávolítása” kifejezés jelentése az, hogy adott esetben az oldatokat a megfelelő szárítószerrel szárítjuk, mint vízmentes nátrium-szulfát vagy magnézium-szulfát, az oldószert vákuumban 25-50 Hgmm-en (3,3-6,7 kPa) ledesztilláljuk enyhe, vízfürdőn történő melegítés (kisebb, mint 30 °C) alkalmazásával;

A „flash kromatográfia szilikagél oszlopon” jelentése egy irodalomban leírt, a Still és m.t.-i által a J. Org. Chem., 43, 2923 folyóiratban közölt módszer adaptálása, a frakciók tartalmát, tisztaságát meghatároztuk összeöntés és bepárlás előtt a fent megadott módszerekkel.

1. PÉLDA

(3S)-3-(2-Metil-4-oxo-4H-kinazolin-3-il)-9-amino-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]-indol-4-on. (7)

[(I); A = NH₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H] (A eljárás)

1) A (II) képletű intermedier szintézise

(1) képletű intermedier: (3R)-3-amino-9-nitro-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]-indol-4-on. [(VI) képletű vegyületben A jelentése nitrocsoport]

Egy 100 ml-es reaktorba bemérünk 51,0 ml koncentrált kénsavat ($d = 1,83$) és keverés közben hozzáadunk 16,0 g (57,7 mmól) (3R)-3-amino-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-4-ont, amelyet az FR 94/12282 szabadalom 1.b intermediere előállítása szerint nyerünk. A reakció exoterm, a reakcióelegy hőmérséklete eléri a 70 $^{\circ}\text{C}$ -ot, ezután a barna színű oldatot 5-10 $^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük. A reakcióelegyhez azután gyorsan hozzáadunk 17,0 ml kénsavban ($d = 1,83$) feloldott 6,93 g (68,5 mmól) kálium-nitrátot. A hőmérséklet 40 $^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedik, ezután lehűtjük 20 $^{\circ}\text{C}$ -ra, és ezen a hőmérsékleten kevertetjük 40 percig. A barna oldatot 600 ml jeges vízre öntjük, miközben szilárd anyag válik ki az oldatból. A szuszpenziót keverés közben meglúgosítjuk koncentrált vizes ammónium-hidroxid oldattal, azután 3 x 150 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist mossuk vízzel, majd az oldószer ismételt ledesztillálásával vízmentesítjük. 17,5 g világos barna színű sűrű folyadékot nyerünk, amelyet szilikagél oszlopon flash kromatográfiával tisztítunk. Az eluálószer metanol-diklórmétán oldószerkelet diklórmétán tartalmát fokozatosan növelve 12,0 g (1) képletű intermediert nyerünk.

Termelés: 75 % olvadáspont 177-178 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}} (c = 0,4, \text{CH}_2\text{Cl}_2) = + 66,8 \text{ }^{\circ}$

(2) képletű intermediér: 2-(*t*-butoxikarbonil-amino)-benzoesav
 [Az (V) képletű vegyületben $Z = \text{CH}$, $Z^1 = \text{CH}$, $Z^2 = \text{CH}$, $X^1 = \text{H}$, $X^2 = \text{H}$]

Egy előzetesen alaposan kiszárított reaktorba a nedvesség kizárása mellett bemérünk 300 ml, 10 % trietil-amint tartalmazó metanolt, majd keverés közben 22 g (160 mmól) antranilsavat. Az oldathoz adunk 38,68 g di-*t*-butil-dikarbonátot, és a reakcióelegyet 4 órán át forraljuk. Az oldatot bepároljuk, a maradékot feloldjuk etil-acetátban, a szerves fázist mossuk vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal, majd vízzel. Az oldatot

bepároljuk, a maradékot diklórmetánnal kezelve szilárd anyagot nyerünk, amelyet kiszűrünk. Ily módon 20 g (V) képletű terméket nyerünk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálószer diklórmetán - etil-acetát oldószerkelegy diklórmetán tartalmát fokozatosan növelve további 9 g (2) képletű intermediert nyerünk.

Az összesített termelés: 76 %.

(3) képletű intermedier: [2-(3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tet-rahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il-karbamoil)-fenil]-kar-baminsav-t-butil-észter. [a (IV) képletű vegyületben A = NO₂ Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H, PG = t-BOC]

7 g (32 mmól) (2) képletű vegyületet keverés közben feloldunk 250 ml száraz diklórmetánban egy nedvességtől védett száraz reaktorban. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük, és 10 g (32 mmól) (1) képletű vegyület 30 ml-es diklórmetános oldatát adjuk hozzá. Ezután a reakcióelegyhez adunk keverés közben 4,32 g (32 mmól) hidroxibenzotriazol és 6,6 g (32 mmól) diciklohexilkarbodiimidet (DCC). A reakcióelegyet 4 órán át kevertetjük szobahőfokon, a kivált anyagot kiszűrjük, és a szűrletet extraháljuk alaposan 0,1 N kálium-hidrogén-szulfát oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vízzel. Az oldószert vákuumban 0 °C-on bepároljuk, a maradékot szilikagél oszlopon flash kromatográfiával tisztítjuk, eluáló oldószerkelegyként diklórmetán-etil-acetát 95:5 arányú elegyét használjuk. Az oldószer bepárlása után 10 g (60%) terméket nyerünk fehér kristályos anyag formájában.

Vékonyréteg-kromatográfia: (D/M₁): R_f: = 0,43.

HPLC (Pirkle/D-fenil-glicin oszlop, eluens: hexán-etanol 50:50, T = 35 °C, áramlási sebesség 1 ml/perc, UV detektor, 254 nm) ee = 93,2 %.

^1H NMR δ (ppm): 1,5 (s, 9H), 3,2-3,6 (m, 2H), 4,05-4,25 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,80 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,3 (s, 1H), 8,40-8,45 (d, 1H), 10,1 (s, 1H).

(4) képletű intermedier: 2-amino-N-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il)-benzamid. [a (III) képletű vegyületben A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H]

Egy 500 ml-es nedvességtől védett száraz reaktorba nitrogén atmoszférában bemérünk 50 ml diklórmetánt, 10 g (19 mmól) (3) képletű anyagot, az oldatot keverés közben lehütjük 0 °C-ra, és 75 g (665 mmól) trifluor-ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertetjük 1 órán át, és 0 °C-on vákuumban bepároljuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, és a szerves oldatot mossuk vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal, végül 0 °C-on vákuumban bepároljuk. A nyers termék tömege: 8,4 g. A nyers terméket használjuk a következő lépésben.

Vékonyréteg-kromatográfia: (D/M₁): R_f: = 0,29.

ee: 95,9 %

^1H NMR δ (ppm): 3,25 (s, 2H, cserélhető), 3,1-3,5 (m, 2H), 3,9-4,12 (m, 1H), 4,4-4,6 (m, 1H), 5,12 (d, 1H), 6,35 (s, 1H, cserélhető), 6,45-6,6 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,35-7,6 (m, 4H), 7,6-7,9 (m, 1H), 7,9-8,1 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,25 (m, 1H).

(5) képletű intermedier: N-[2-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il-karbamoil)-fenil]-acetimidic sav-metil-észter. [(II) képletű vegyületben A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H, R = CH₃]

Egy 500 ml-es nedvességtől védett száraz reaktorba nitrogén atmoszférában bemérünk 500 ml trimetil-ortoacetátot és 8,4 g (**4**) képletű vegyületet. A reakcióelegyet keverés közben 0,1 kPa vákuum alá helyezzük, és 40 °C-on kevertetjük 6 órán át. Az elegyet vákuumban bepároljuk, és NMR spektroszkópia segítségével igazoljuk az új (**5**) képletű termék jelenlétét, 10 g nyers terméket nyerünk.

HPLC: ee > 95 %

Vékonyréteg-kromatográfia: (D/M2): $R_f = 0,87$.

^1H NMR δ (ppm): 1,95 (s, 3H), 3,1-3,6 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,95-4,22 (m, 1H), 4,65-4,8 (m, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,15-7,30 (m, 1H), 7,35-7,55 (m, 6H), 8,15-8,25 (m, 2H), 8,3 (s, széles 1H), 9,65 (d, 1H).

2) (3S)-3-(2-Metil-4-oxo-4H-kinazolin-3-il)-9-amino-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]-indol-4-on. (7)

(**6**) képletű termék: (3S)-3-(2-Metil-4-oxo-4H-kinazolin-3-il)-9-nitro-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]-indol-4-on.

[(I) képletű vegyületben $A = \text{NO}_2$, $Z = \text{CH}$, $Z^1 = \text{CH}$, $Z^2 = \text{CH}$, $X^1 = \text{H}$, $X^2 = \text{H}$]

Egy 500 ml-es nedvességtől védett száraz reaktorba nitrogén atmoszférában bemérünk 500 ml diklórometánt és 10 g (**5**) képletű vegyületet. Az oldathoz adunk 0,2 g szkandium-trifluorometilszulfonátot és a reakcióelegyet 18 órán át 18 °C-on kevertetjük. A szerves fázist mossuk vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluáló szerként növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol-

diklórmetán oldószerkeletet használva. Ily módon a (6) képletű vegyületet nyerjük 88 %-os termeléssel.

HPLC: ee = 94 %

^1H NMR δ (ppm): 2,70 (s, 3H), 3,2-3,6 (m, 2H), 4,0-4,25 (q, 1H), 4,7-4,9 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35-7,65 (m, 6H), 7,65-7,85 (m, 2H), 8,15-8,28 (m, 2H), 8,30-8,35 (m, 1H).

(7) képletű termék: [(I); A = NH₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H]

1,5 g, az előző lépésben nyert (6) képletű terméket feloldjuk 150 ml metanolban, és 1,3 g ruténium-szén katalizátor jelenlétében hidrogénezzük 80 ^\circ C -on 800 kPa nyomáson. A reakcióelegyet lehűtjük, szűrjük, a katalizátort metanollal mossuk, az oldatot bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluáló szerként növekvő mennyiségű diklórmetánt tartalmazó metanol-diklórmetán oldószerkeletet használva.

Termelés: 55 % Vékonyréteg-kromatográfia: (DM2): R_f = 0,25.

HPLC: ee: = 94 %

^1H NMR δ (ppm): 2,8 (s, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,85 (q, 1H), 4,5 (q, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 7H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 1H), 8,15 (d, 1H).

IR: 3300, 1660, 1580, 1480, 1380, 1300, 1240, 1100, 880, 780, 700 cm^{-1} .

2. PÉLDA

2-Metil-3-((3S)-9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]-indol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidro-kinazolin-7-karbonsav-metil-észter (13)

[(I); A = NH₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = CO₂CH₃ a (7) képletű vegyületben]

E termék előállításának kiindulási anyagai ugyanaz az (1) képletű nitrált amin, és a 2-amino-tereftálsavból előállított védett 2-amino-tereftálsav-mono-metil-észter, amelyet az 1. példában használtunk.

1) A (II) képletű intermedier szintézise

A (9) képletű intermedier: 3-(t-butoxikarbonil-amino)-N-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il)-tereftálsav-metil-észter (13)

[(IV); A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = CO₂CH₃, PG = t-BOC]

7 g (32 mmól) 2-(t-butoxikarbonil-amino)-tereftálsav-metil-észtert keverés közben feloldunk 250 ml száraz diklórmetánban egy nedvességtől védett reaktorban. Az oldatot lehűtjük 0 °C-ra, és hozzáadjuk a 10 g (32 mmól) (1) képletű vegyület 30 ml-es diklórmetános oldatát. Ezután 4,32 g (32 mmól) HOBT-t és 6,6 g (32 mmól) DCC-t adunk a reakcióelegyhez. 4 órán át kevertetjük 0 °C-on, a kivált anyagot szűrjük, a szűrletet alaposan mossuk 0,1 N kálium-hidrogén-szulfát oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, és végül vízzel. Az oldószeret vákuumban 0 °C-on ledesztilláljuk, a maradékot szilikagél oszlopon flash kromatográfiával tisztítjuk. Eluálószerként diklórmetán - e-til-acetát 95:5 arányú elegyet használunk. Ily módon 10 g (9) képletű vegyületet nyerünk. Termelés 60 %.

^1H NMR δ (ppm): 1,42 (s, 9H), 3,12-3,6 (m, 2H), 3,95-4,2 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,52 (m, 1H), 5,62 (d, 1H), 7,4-7,65 (m, 4H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,72-8,1 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 10,16 (d, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

HPLC (Pirkle kolonna, D-fenil-glicin, mobil fázis hexán-etanol 50:50, T = 35 $^{\circ}\text{C}$, áramlási sebesség: 1 ml/perc, UV 254 nm), ee: 93,2 %.

A (**10**) képletű intermedier:

3-amino-N-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-di-azepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il)-tereftálaminsav-metil-észter (**13**)

[(III); A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = CO₂CH₃, para helyzetben]

27 g (**9**) képletű vegyületet feloldunk 1,4 l diklórmétánban, és lassú ütemben 140 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük szobahőfokon, és 25 $^{\circ}\text{C}$ alatti hőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A maradékot feloldjuk 1 liter diklórmétánban, mossuk 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd telített vizes sóoldattal. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, a szárítószeret kiszűrjük, a szűrletet 25 $^{\circ}\text{C}$ alatti hőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó diklórmétán-metanol oldószer eleggyel. Ily módon 21,4 g (95%) (**10**) képletű vegyületet nyerünk olaj formájában.

^1H NMR δ (ppm): 3,35 (s, 2H, cserélhető), 3,1-3,5 (m, 2H), 3,9-4,15 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,55-4,65 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 7,30-7,50 (m, 6H), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,05-8,35 (m, 3H).

A (**11**) képletű intermedier: 3-(1-metoxi-etilidén-amino)-N-((3R)-

-9-nitro-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il)-tereftálaminsav-metil-észter

[(II); A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = CO₂CH₃, a para helyzetben]

20 g (**10**) képletű vegyületet feloldunk 750 ml trimetil-ortoacetátban, 840 mg szkandium trifluormetán-szulfonátot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 40 °C hőmérsékleten kevertetjük 100-140 kPa vákuum alkalmazásával. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfia és HPLC segítségével követtük. A (**11**) képletű amino-éter és a megfelelő (I) képletű ciklizált termék (**12**) képződött a reakció folyamán. 48 óra keverés után a reakcióelegyet szárazra pároltuk. A nyers terméket használtuk a következő reakcióban.

¹H NMR δ (ppm): 1,95 (s, 3H), 3,1-3,5 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,8-4,18 (m, 1H), 4,5-4,8 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 7,30-7,50 (m, 6H), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,05-8,35 (m, 3H).

2) 2-Metil-3-((3S)-9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidrokinazolin-7-karbonsav-metil-észter (**13**)

A (**12**) képletű termék: 2-metil-3-((3S)-9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidrokinazolin-7-karbonsav-metil-észter

[(I); A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = CO₂CH₃, a C-7 helyzetben]

A (**11**) képletű terméket, amely tartalmazhat csekély mennyiségű (**12**) képletű anyagot, feloldunk 250 ml trimetil-



ortoacetátban, 1 g szkandium-trifluor-metánszulfonátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, és 2 ml trifluor-e-cetsavat adunk hozzá. 24 óra keverés után kiindulási anyag jelenlétét nem tapasztaljuk. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot feloldjuk diklórmétánban, a szerves oldatot mossuk sorrendben 5 %-os nátrium-hidrogén karbonát oldattal, azután vízzel, szárítjuk, bepároljuk. A bepárlási maradékként nyert anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk gradiens elúcióval, eluáló szerként növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol-diklórmétán elegyet használva. Az így nyert anyagot metanolból kristályosítva 10,47 g (**12**) képletű kristályos terméket kapunk.

^1H NMR δ (ppm): 2,72 (s, 3H), 3,1-3,25 (m, 1H), 3,35-3,48 (1H), 3,90 (s, 3H), 4,0-4,12 (m, 1H), 4,68-4,75 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,97 (d, 1H), 8,10-8,20 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

A (**13**) képletű termék:

3,0 g (5,7 mmól) (**12**) képletű terméket feloldunk 150 ml metanolban. Az oldatot egy hidrogénező készülékbe öntjük, amelybe 3,0 g 5 %-os ruténium-szén katalizátort adunk, majd a készüléket 800 kPa hidrogénnyomás alá helyezzük. A reakcióelegyet 80 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük. A készüléket lehűtjük, mintát veszünk, kiindulási anyag jelenlétét nem tapasztaljuk. A reakcióelegyet szűrjük a szűrőn maradó anyagot mossuk, a szűrletet bepároljuk, és a bepárlási maradékként nyert anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk gradiens elúcióval, eluáló szerként növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol-di-klórmétán elegyet használva. 2 g (71 %) (**13**) képletű terméket nyerünk.

^1H NMR δ (ppm): 2,85 (s, 3H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,6-3,85 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,6-4,7 (m, 1H), 6,45 (s,

¹H), 6,85 (s, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,0-7,6 (m, 5H), 8,0 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

IR: 3400, 3330, 3220, 1770, 1650, 1620, 1590, 1560, 1480, 1440, 1380, 1300, 1240, 1160, 1090, 1010, 760, 710 cm⁻¹.

ee = 96 %

3) A **(14)** képletű termék: (3S)-2-metil-3-(9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidro-kinazolin-7-karbonsav

[(I); A = NH₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = COOH, a C-7 helyzetben]

4 g Alumínium-tribromidot adunk 20 ml tetrahidrotiofénhez (THT) és az elegyet 20°C-ra hűtjük. 10 perc keverés után 1,4 g **(13)** képletű anyag 10 ml THT-s oldatát adjuk hozzá, és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Vizet és diklórmetánt adunk hozzá, és a kiváló szilárd anyagot kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk. A vizes fázist extraháljuk diklórmetánnal, és bepároljuk. Az extraktumokat egyesítjük, feloldjuk 15 % metanolt tartalmazó kloroformban, vizet adunk hozzá, és az elegy pH-ját 3,8-ra állítjuk. Az így nyert anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk gradiens elúcióval, eluáló szerként növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol-di-klórmetán elegyet használva. Az értékes anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, és reverz fázisú preparatív HPLC alkalmazásával tisztítjuk (oszlop : Kromasil C18 5 μm, eluálószer: növekvő mennyiségű acetonitril tartalmazó acetonitril-víz elegy) Ily módon 0,476 g (35 %) **(14)** képletű terméket nyerünk halvány drapp színű por formájában.

Vékonyréteg-kromatográfia: (D/MN20) R_f = 0,37

ee = 94 %

¹H NMR δ (ppm): 2,7 (s, 3H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,4-3,7 (m, 3H), 3,8-3,95 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 6,45 (s,

1H), 6,9 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,95-8,2 (m, 3H).

IR: 3350, 1680, 1480, 1380, 1300, 1240, 1170, 1110, 1010, 790, 690 cm^{-1} .

3. PÉLDA

(3S)-3-(2-Metil-4-oxo-4H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-3-il-9-amino-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]-indol-4-on (18)

[(I); A = NH_2 , Z = N, $Z^1 = \text{CH}$, $Z^2 = \text{CH}$, B = CH_3 , $X^1 = \text{H}$, $X^2 = \text{H}$]

Ez a szintézis közvetlenül a B eljárás bemutatása, amelynek kiindulási anyaga nem a védett orto-aminosav, hanem közvetlenül az (V') képletű orto-aminosav.

1) A (II) képletű intermedier szintézise

A (15) képletű intermedier:

2-Amino-N-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]-indol-3-il)-nikotinamid

[(III); A = NO_2 , Z = N, $Z^1 = \text{CH}$, $Z^2 = \text{CH}$, $X^1 = \text{H}$, $X^2 = \text{H}$]

3,08 g (22,3 mmól) 2-amino-nikotinsavat keverés közben feloldunk 150 ml vízmentes diklórmetánban egy, a levegő nedvességétől védett reaktorban. Az oldathoz adunk 2,51 g (18,6 mmól) HOBT-t, és 3,83 g (18,6 mmól) DCC-t. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és 6,0 g (18,6 mmól) (1) képletű vegyületet adunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C -on 24 órán át kevertetjük, a kivált anyagot szűrjük, és a szűrőn maradó anyagot mossuk diklórmetánnal. A szűrletet bepároljuk, a maradékot feloldjuk kellő mennyiségű diklórmetánban. A szerves fázist mossuk 0,1 N vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vízzel. Az oldószert ledesztilláljuk vákuumban 0 °C -on, és a

maradékot flash kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk, eluáló szerként D/M1 oldószerkeletet használva. 4,0 g (48%) **(15)** képletű terméket nyerünk fehér kristályos anyag formájában.

Vékonyréteg-kromatográfia: (D/MN5) $R_f = 0,49$

$^1\text{H NMR}$ δ (ppm): 3,22-3,32 (m, 1H), 3,4-3,55 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 4,7-4,8 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,4 (s, 2H, cserélhető), 6,75 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,32 (m, 1H).

A **(16)** képletű intermedier: N-[3-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il-karbamo-il)-piridin-2-il-acetimidsav-metil-észter [(III); A = NO₂, Z = N, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H, R = CH₃]

4,0 g **(15)** képletű terméket feloldunk 125 ml trimetil-ortoacetátban, az oldatot 40 °C hőmérsékletre melegítjük keverés közben 0,1 kPa vákuum alkalmazásával, a reakció során képződő metanol eltávolítására. 6 óra után a reakcióelegyben kiindulási anyag jelenlétét nem tapasztaljuk. Az oldószert ledesztilláljuk, és az így nyert nyers terméket használjuk a következő reakcióhoz.

$^1\text{H NMR}$ δ (ppm): 2,1 (s, 3H), 3,1-3,6 (m, 2H), 3,95-3,2 (m, 1H), 4,1 (s, 3H), 4,55-4,75 (m, 1H), 5,62 (d, 1H), 7,05-7,2 (m, 1H), 7,25-7,55 (m, 7H), 8,05-8,35 (m, 2H), 8,35-8,55 (m, 1H).

2) (3S)-3-(2-Metil-4-oxo-4H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-3-il-9-ami-no-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-4-on **(18)**

A **(17)** képletű termék:

A **(16)** képletű intermediert feloldjuk 400 ml diklórmétánban, 240 mg (tömegére számított 6 %) szkandium trifluor-metán-szulfonátot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 40 °C

hőmérsékleten kevertetjük 6 órán át. További 500 mg katalizátort adunk a reakcióelegyhez, 6 órán át kevertetjük szobahőfokon, majd szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot feloldjuk 400 ml diklórmétánban és további 500 mg katalizátort adunk hozzá. 24 óra keverés után a reakció teljes végbemenetelét tapasztaljuk. A szerves fázist mossuk vízzel, az oldatot bepároljuk és 5,4 g nyersterméket nyerünk gyantaszerű anyag formájában.

A **(18)** képletű termék:

2,6 g (5,6 mmól) **(17)** képletű terméket feloldunk 260 ml metanolban és 80 °C hőmérsékleten 800 kPa nyomáson hidrogénezzük 2,5 g 5 %-os ruténium-szén katalizátor jelenlétében. A reakcióelegyet szobahőfokra hűtjük, és szilikagélt tartalmazó szűrőn szűrjük. A szűrletet bepároljuk. A bepárlási maradékként nyert 2,1 g nyersterméket reverz fázisú preparatív HPLC alkalmazásával tisztítjuk (oszlop : Kromasil C18 5 μm, eluálószer: növekvő mennyiségű acetonitrilt tartalmazó acetonitril-víz elegy) Ily módon 300 mg **(18)** képletű terméket nyerünk.

ee = 94,5 %

¹H NMR δ (ppm): 2,7 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,9 (q, 1H), 4,5 (t, 1H), 5,4 (s, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,9 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 9,1 (s, 1H).

4. PÉLDA

(3S)-3-(2-Metil-4-oxo-4H-kinazolin-3-il)-9-metil-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]-indol-4-on (23)

[(I); A = CH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H]

1) A (II) képletű intermedier szintézise

A **(19)** képletű intermedier:

(3R)-3-amino-N-((3R)-9-metil-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-4-on

[(VI); A = CH₃]

E termék előállítását megtaláljuk a WO 96/11690 számú találmányi bejelentésben.

A **(20)** képletű intermedier:

[2-((3R)-(9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il-karbamoil)-fenil)-karbaminsav-t-butil-ész-ter

[(IV); A = CH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H, PG = t-BOC]

4,07 g (17,61 mmól) A **(2)** képletű vegyületet keverés közben feloldunk 65 ml vízmentes diklórmetánban egy, a levegő nedvességétől védett reaktorban. Az oldathoz lehűtjük 0 °C-ra, és hozzáadjuk az 5 g (17,61 mmól) **(19)** képletű vegyület 65 ml-es diklórmetános oldatát. Az elegyhez adunk 2,32 g (17,61 mmól) HOBT-t, és 3,54 g (17,61 mmól) DCC-t. A reakcióelegyet 0 °C-on 2 órán át kevertetjük, és a vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat alapján (eluens: D/M 5) a reakcióelegyben kiindulási anyagot nem találunk. Az oldószert vákuumban 20 °C-on ledesztilláljuk, a maradékot flash kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk 2 % acetont tartalmazó diklórmetán alkalmazásával. Ily módon 7,4 g (82%) fehér kristályos anyagot nyerünk.

Vékonyréteg-kromatográfia: (D/M5): R_f = 0,76

HPLC (Pirkle kolonna, D-fenil-glicin, mobil fázis hexán-etanol 50:50, T = 30 °C, áramlási sebesség: 1 ml/perc, UV 254 nm), ee: = 97 %.

[α]_D = +27,5° (c = 0,0204 g/ml, aceton, Na-D 589 nm)

¹H NMR δ (ppm): 1,4 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,10 (t,

1H), 7,5 (m, 7H), 8,1 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 9,8 (d, 1H), 10,4 (s, 1H).

A (**21**) képletű intermedier:

2-Amino-N-((3R)-9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-di-azepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il)-benzamid

[(III); A = CH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H]

7,4 g (145 mmól) (**20**) képletű vegyületet keverés közben feloldunk 400 ml vízmentes diklórmetánban egy, a levegő nedvességétől védett 1000 ml-es reaktorban, és nitrogén atmoszférában 57,84 g (507,25 mmól) trifluor-ecetsavat adunk hozzá 0 °C-on. A reakcióelegyet 1 órán át kevertetjük 5 °C-on, és 20 °C-on vákuumban bepároljuk. A maradékot feloldjuk diklórmetánban, a szerves oldatot mossuk vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, azután telített vizes sóoldattal és bepároljuk 20 °C-on. Így 5 g nyersterméket nyerünk. A maradékot flash kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk 5 % acetont tartalmazó diklórmetán alkalmazásával. Ily módon 4,75 g (80%) (**21**) képletű terméket nyerünk fehér por formájában.

Királis HPLC (Pirkle kolonna, D-fenil-glicin, mobil fázis hexán-
etanol 50:50, T = 30 °C, áramlási sebesség: 1 ml/perc, UV 254
nm), ee: = 98 %.

[α]_D = +36,82° (c = 0,0315 g/ml, aceton, Na-D 589 nm)

¹H NMR δ (ppm): 2,3 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,8 (d, 1H), 9,15 (d, 1H).

A (**22**) képletű intermedier:

N-(((3R)-9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-di-azepi-
no-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il-karbamoil)-fenil]-acetimidsav-metil-
észter

[(II); A = CH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H, R = CH₃]

300 ml trimetil-ortoacetátot és 4,5 g (11 mmól) **(21)** képletű vegyületet nitrogén atmoszférában bemérünk egy, a levegő nedvességétől védett reaktorba. A reakcióelegyet 40 °C-on keverjük 6 órán át, miközben 0,1 kPa vákuumot alkalmazunk. Az elegyet vákuumban bepároljuk, az NMR vizsgálatok egy új termék, a **(22)** képletű vegyület jelenlétét mutatják. A nyers termék tömege 5,55 g. Az anyagot tisztítás nélkül használjuk a következő reakcióban.

Királis HPLC (Pirkle kolonna, D-fenil-glicin, mobil fázis hexán-
etanol 50:50, T = 30 °C, áramlási sebesség: 1 ml/perc, UV 254
nm), ee: 99 %.

VRK (D/M5): R_f = 0,19

2) (3S)-3-(2-Metil-4-oxo-4H-kinazolin-3-il-9-metil-1-fenil-6,7-
-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]-indol-4-on **(23)**

300 ml diklórmetánt és 5,55 g **(22)** képletű vegyületet nitrogén atmoszférában bemérünk egy, a levegő nedvességétől védett reaktorba. A készülékbe adunk továbbá 0,117 g szkandium-trifluor-metánszulfonátot, és a reakcióelegyet 18 °C-on 28 órán át kevertetjük. Az oldatot mossuk vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél oszlopon tisztítjuk gradiens elúcióval, eluáló szerként növekvő mennyiségű acetont tartalmazó diklórmetán-aceton oldószerkeletet alkalmazva. Ily módon 0,65 g **(23)** képletű vegyületet nyerünk.

Királis HPLC (Pirkle kolonna, D-fenil-glicin, mobil fázis hexán-
etanol 50:50, T = 30 °C, áramlási sebesség: 1 ml/perc, UV 254
nm), ee: 99 %.

VRK (D/M5): $R_f = 0,23$

$^1\text{H NMR}$ δ (ppm): 2,35 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 7,0-7,80 (m, 12H), 8,20 (s, 1H).

5. PÉLDA

(3S)-9-Metoxi-3-(2-metil-4-oxo-4H-kinazolin-3-il)-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-4-on (28)

[(I); A = OCH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H]

1) A (II) képletű intermedier szintézise

A (24) képletű intermedier: (3R)-3-amino-9-metoxi-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-4-on [(VI); A = OCH₃]

7,1 g (231 mmól) (3R,S)-3-Amino-9-metoxi-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-4-ont (előállítását megtalálható a WO 96/11690 számú találmányi bejelentésben) forralunk 17,75 ml acetonitrilben; hozzáadjuk a 8,92 g (23,1 mmól) di-(*p*-toluil)-D-borkősav 17,75 ml acetonitriles forró oldatát nagyon gyorsan, keverés közben. A reakcióelegyet 5 percen át forraljuk, majd 18 órán át állni hagyjuk. A kivált anyagot szűrjük, mossuk 35 ml acetonitrillel, és 35 $^{\circ}\text{C}$ -on 0,1 kPa vákuumban szárítjuk. 8,5 g sót nyerünk, amelyet felveszünk 85 ml acetonitrilben; 5 percig forraljuk, azután legalább 4 órán át állni hagyjuk. A kivált anyagot szűrjük, 40 ml acetonitrillel mossuk és 35 $^{\circ}\text{C}$ -on 0,1 kPa vákuumban szárítjuk. Ily módon 5 g sót nyerünk. A bázist a következő módon szabadítjuk fel a sóból: 5 g anyagot adunk az előzőleg 0 $^{\circ}\text{C}$ -ra hűtött 100 ml 1 N nátrium-hidroxid oldathoz, majd az oldatot extraháljuk 3 x 200 ml izopropil-acetáttal. A szerves fázist mossuk telített vizes nátrium-klorid oldattal, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk,



az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 2,2 g (**24**) képletű intermediert nyerünk.

Királis HPLC (Pirkle kolonna, D-fenil-glicin, mobil fázis hexán-
etanol 50:50, T = 20 °C, áramlási sebesség: 1,2 ml/perc, UV
254 nm)

ee: 99 %.

A minta előkészítése királis HPLC méréshez: a termékből
származékot készítünk 2 ekvivalens p-tolil-izocianáttal
diklórmetánban, azután izopropanollal 0,5 mg/ml koncentrációra
hígítjuk injektálás előtt.

A (**25**) képletű intermedier: [2-((3R)-9-metoxi-4-oxo-1-fenil-
-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il-karbamo-
il)-fenil]-karbaminsav-t-butil-észter

[(IV); A = OCH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H,
X² = H, PG = t-BOC].

1,7 g (7,16 mmól) (**2**) képletű vegyületet keverés közben
feloldunk 55 ml vízmentes diklórmetánban egy, a levegő
nedvességétől védett reaktorban. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük, és
2,2 g (7,16 mmól) (**24**) képletű vegyület 55 ml-es diklórmetános
oldatát adjuk hozzá. Ezután az elegyhez adunk 0,97 g (7,16
mmól) HOBT-t, és 1,47 g (7,16 mmól) DCC-t. A reakcióelegyet 0
°C-on 8 órán át, majd szobahőfokon egy éjszakán át
kevertetjük, és a vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat alapján
(eluens: D/M 5) a reakcióelegyben kiindulási anyagot (**24**) nem
találunk. Az oldószert vákuumban 30 °C-on ledesztilláljuk, a
maradékot flash kromatográfia segítségével szilikagél oszlopon
tisztítjuk. Az eluálást 3 % acetont tartalmazó diklórmetán –
aceton oldószer eleggyel végezzük. Ily módon 3,2 g (85 %)
fehér kristályos anyagot (**25**) nyerünk.

VRK (D/M5): $R_f = 0,72$

HPLC (Pirkle kolonna, D-fenil-glicin, mobil fázis hexán-etanol 50:50, $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$, áramlási sebesség: 1 ml/perc, UV 254 nm), ee: 98 %.

$[\alpha]_D = +11\text{ }^\circ$ ($c = 0,04507 \text{ g/ml}$, aceton, Na-D 589 nm)

$^1\text{H NMR}$ δ (ppm): 1,45 (s, 9H), 3,1 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (m, 6H), 8,25 (d, 1H), 9,8 (d, 1H), 10,4 (s, 1H).

A (26) képletű intermedier: [2-amino-N-((3R)-9-metoxi-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il)-benzamid

[(III); A = OCH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H].

260 ml diklórmetánt bemérünk egy 500 ml-es, nedvességtől védett reaktorba, hozzáadunk 3,1 g (5,88 mmól) (25) képletű intermediert, majd nitrogén áramban 23,53 g (20,604 mmól) trifluor-ecetsavat adunk hozzá $^\circ\text{C}$ -on. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük szobahőfokon, és vákuumban 20 $^\circ\text{C}$ -on bepároljuk. A maradékot feloldjuk diklórmetánban, a szerves oldatot mossuk vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, azután telített vizes sóoldattal, és 20 $^\circ\text{C}$ -on bepároljuk. Ily módon 2,75 g tiszta (26) képletű terméket nyerünk.

A terméket tisztítás nélkül használjuk a következő lépésben.

Királis HPLC (Pirkle kolonna, D-fenil-glicin, mobil fázis hexán-etanol 50:50, $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$, áramlási sebesség: 1 ml/perc, UV 254 nm), ee: 99 %.

$[\alpha]_D = 20,5\text{ }^\circ$ ($c = 0,02923 \text{ g/ml}$, aceton, Na-D 589 nm)

VRK (D/M5): $R_f = 0,20$

$^1\text{H NMR}$ δ (ppm): 3,15 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,55 (t, 1H),

6,65 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,8 (d, 1H), 9,10 (d, 1H).

A (**27**) képletű intermedier: N-[2-((3R)-9-metoxi-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-3-il-karbamoil)-fenil]-acetimidic-sav-metil-észter

[(II); A = OCH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H, R = CH₃].

200 ml trimetil-ortoacetátot és 2,5 g (5,86 mmól) (**26**) képletű intermediert bemérünk nitrogén áramban egy nedvességtől védett reaktorba. A reaktort keverés közben 0,1 kPa vákuum alá helyezzük, és 40 °C-on 6 órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. Az NMR spektrum a (**27**) képletű új anyag jelenlétét mutatja nyomokban megmaradó (**26**) képletű reagálatlan kiindulási anyag mellett.

A nyers termék tömege: 2,5 g. A terméket tisztítás nélkül alkalmazzuk a következő lépésben.

Királis HPLC (Pirkle kolonna, D-fenil-glicin, mobil fázis hexán-etanol 50:50, T = 30 °C, áramlási sebesség: 1 ml/perc, UV 254 nm), ee: 99 %.

VRK (D/M5): R_f = 0,22

2) (3S)-9-Metoxi-3-(2-metil-4-oxo-4H-kinazolin-3-il)-1-fenil-6,7-dihidro-3H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-*hi*]-indol-4-on (**28**)

200 ml diklórmetánt és 2,5 g (**27**) képletű vegyületet adagolunk egy, a levegő nedvességétől védett reaktorba nitrogén atmoszférában. A készülékbe adunk továbbá 0,051 g szkandium--trifluor-metánszulfonátot, és a reakcióelegyet 18 °C-on 36 órán át kevertetjük. Az oldatot mossuk vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél oszlopon tisztítjuk gradiens elúcióval, eluáló szerként növekvő mennyiségű

acetont tartalmazó diklórmétán-aceton oldószerkelegyet alkalmazva. Ily módon 1,7 g tiszta (**28**) képletű vegyületet nyerünk.

Királis HPLC (Pirkle kolonna, D-fenil-glicin, mobil fázis hexán-
etanol 50:50, T = 30 °C, áramlási sebesség: 1 ml/perc, UV 254
nm), ee: 99 %.

VRK (D/M5): $R_f = 0,20$

$^1\text{H NMR}$ δ (ppm): 2,8 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,75 (m,
1H), 3,9 (m, 1H), 4,7 (d, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,2 (s,
1H), 7,3-7,85 (m, 8H), 8,2 (d, 1H).

6. PÉLDA

A (12) képletű vegyület szintézise [(I): A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = COOCH₃, a C-7 helyzetben]
a (10) képletű intermedierből [(III): A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = para-COOCH₃] különböző katalizátorok jelenlétében.

2,8 g (10) képletű terméket feloldunk 50 ml trimetil-
ortoacetátban, és 24 órán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten.
A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatok alapján kevés
kiindulási anyag maradt a reakcióelegyben. Kis mennyiségű
imin képződését is megfigyeltük. Ezt követően 100 mg
katalizátort adtunk a reakcióelegyhez (amely megfelel 112 mg
kiindulási anyagnak) 2 ml oldatban egy adagban. A reakciót 6
különböző katalizátorral vizsgáltuk meg. Elvégeztünk egy
katalizátor nélküli reakciót is. A reakciók előrehaladását
vékonyréteg-kromatográfiával követtük (eluens D/M1,5).

48 óra reakcióidő után mindegyik reakcióelegyet
felhígítottuk 100 ml diklórmétánnal. 1 N sósav oldat
hozzáadása és a katalizátor feloldása után a következő
műveleteket végeztük: elválasztás pihentetés után, mosás vizes

nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, szárítás, bepárlás. Az így nyert anyag tömegét végül lemértük.

A termékekből végül 1 mg/ml koncentrációjú oldatokat készítettünk, azután az oldatokat HPLC módszerrel analizáltuk a következő mérési körülményeket alkalmazva:

1) Kromasil C18 oszlop 5 μ m (250 x 4,6 mm), gradiens elúció, az eluálást növekvő mennyiségű acetonitrilt tartalmazó acetonitril-víz eleggyel végezve.

$t_{0 \text{ perc}}$: 20 % acetonitril

$t_{25 \text{ perc}}$: 95 % acetonitril).

2) Pirckle D-fenil-glicin oszlop (250 x 4,6 mm), az eluálást hexán-etil-acetát 50:50 arányú eleggyel végezve.

A retenciósidők a két optikai izomerre:

R-enantiomer: 10,15 perc; S enantiomer: 14,60 perc.

Eredmények:

Az alkalmazott katalizátor	A termék tömege	(12) képletű ciklizált termék (%)	Optikai tisztaság	Melléktermékek	Nem ciklizált termék
Katalizátor nélküli kontrol	106 mg	0%	> 98%		99%
Sc(OSO ₂ CF ₃) ₃	106 mg	92%	> 98%	5%	0%
AlBr ₃	98 mg	10%	teljes epimerizáció	83%	0%
AlCl ₃	110 mg	44%	> 98%	30%	0%
BF ₃	130 mg	26%	> 98%	64%	1%
ZnCl ₂	120 mg	76%	> 98%	20%	0%
CF ₃ COOH	105 mg	22%	> 98%	47%	28%

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű optikailag tiszta diazepino-indolon, amely képletben

- A jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, nitrocsoport cianocsoport vagy NR^1R^2 csoport;
- R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport vagy a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy 4 vagy 5 szénatomból álló gyűrűt alkotnak;
- B jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- amennyiben Z jelentése CH csoport, akkor Z^1 és Z^2 mindegyikének jelentése CH csoport vagy nitrogénatom; vagy amikor Z jelentése nitrogénatom, akkor Z^1 és Z^2 jelentése CH csoport;
- X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_j-OR^3$ csoport, halogénatom, cianocsoport, $-O-(1-6$ szénatomos alkilcsoport), $-C(=O)R^4$, $-C(=O)-OR^5$, $-C(=O)NR^6R^7$, vagy (VIII) vagy (IX) képletű csoport;
- R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom. 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport, fenil-etil-csoport vagy $-Q^1-Q^2$ -csoport;
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, $CHR^A-C(=O)-OM^2$ vagy $-Q^3-Q^4$ -csoport;
- R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy Q^5-Q^6 -csoport;

R^A jelentése természetes alfa-aminosav maradék, az aminocsoportot viselő szénatom konfigurációja lehet S vagy R;

Q^1 jelentése $-(CH_2)_k-(CHOH)_m-(CH_2)_p-$;

Q^2 jelentése hidroxilcsoport, $-O-(1-6$ szénatomos alkil-csoport), $-OC(=O)-(1-6$ szénatomos alkil-csoport), vagy 4-morfolinil-csoport;

Q^3 és Q^5 jelentése egymástól függetlenül egy kémiai kötés, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ vagy $-(CH_2)_3-$ csoport;

Q^4 jelentése $-NM^3M^4$ vagy 4-morfolinil-csoport;

Q^6 jelentése $-M^5$ vagy $-OM^6$ csoport;

M^1 , M^2 , M^3 , M^4 , M^5 és M^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

j értéke 1, 2 vagy 3; k értéke 1, 2 vagy 3;

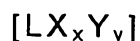
m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, azzal a feltétellel, ha $m > 0$, akkor $p > 0$;

továbbá izomerei, racém formái, gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai, észterei, amidjai és prodrugjai előállítására,

amelynek során a (II) képletű vegyületet, amely képletben A, Z, Z^1 , Z^2 , B, X^1 , és X^2 jelentése a fent definiált, és R jelentése rövid szénláncú alkilcsoport,

ciklizáljuk egy gyenge Lewis sav katalizátor jelenlétében.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott Lewis sav az



képletű, üres elektronhéjjal rendelkező vegyület vagy komplex, ahol

L jelentése fématom, bóratom, szilíciumatom vagy antimonatom,

X és Y jelentése semleges vagy anionos nemfém ligand atom vagy gyök,

x és y mindegyikének értéke 0 vagy egész szám.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy L jelentése bór, alumínium, szilícium, szkandium, titán, indium, gallium, ittrium, cirkónium, ezüst, ón, antimon, lantán vagy lantanida, higany, tallium, mangán, vas, kobalt, nikkel, réz, cink, kalcium és magnézium vagy más átmeneti fématom.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy L jelentése bór, alumínium, szilícium, szkandium, lantán vagy lantanida, titán, gallium, ezüst, ón, vas, cink vagy magnézium.

5. Az 1. 2. 3. vagy 4. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a gyenge Lewis sav egy oxigén-tartalmú ligandot tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy gyenge Lewis savként a szkandium-trifluor-metánszulfonátot, az alumínium-trifluor-metánszulfonátot, a lantanidákat, a szilícium-, magnézium-, ón(II)-, a réz(II)-, a cink- vagy ezüst-trifluor-metán-szulfonátokat; a dimetoxi-diciklopentadienil-titánium(IV)-a diciklo-pentadienil-titánium(IV)-bisz-trifluor-metánszulfonátot; a vas(III)-, az alumínium- vagy cink-acetil-acetonátot; a cink-di-acetátot; a dimetoxi-magnézium-, triizopropoxi-alumínium-, tetrabutoxi-titán(IV)-, tetraizopropoxi-, titán(IV)-, trimetil-bór-, trietil-alumínium-, dietil-cink-, triizobutil-alumínium-, tet-rabutí-l-ón(IV)-, trifenil-bór-, trifenil-antimon-halogenideket, vagy a bór-, a cink-, ón(II)-, antimon-, titán-, szkandium-, indium-, gallium- vagy higany(II)-kloridot alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy gyenge Lewis savként szkandium-trifluor-metánszulfonátot alkalmazzunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az tartalmaz egy redukciós lépést, amelynek során az (I) képletű vegyület nitrocsoportját az (I) képletű vegyület aminocsoportjává redukáljuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy A jelentése aminocsoport, B jelentése metilcsoport, X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy $-C(=O)OR^5$ csoport.

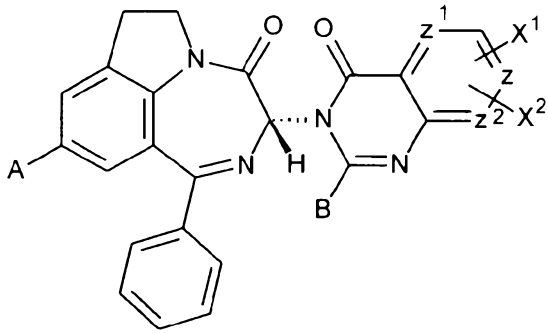
A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrásy út 11.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

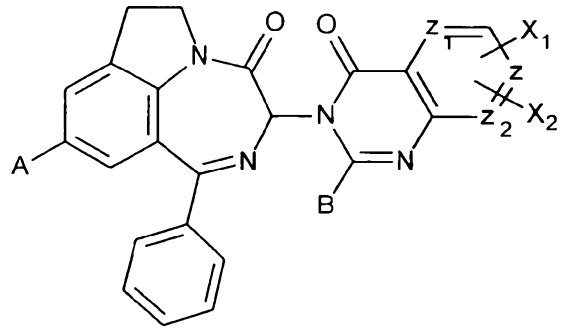
5 lap rajz

Gál Melinda

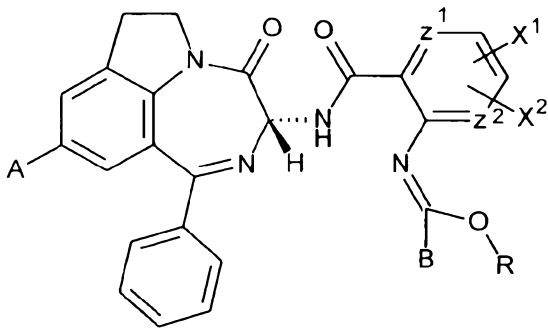
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



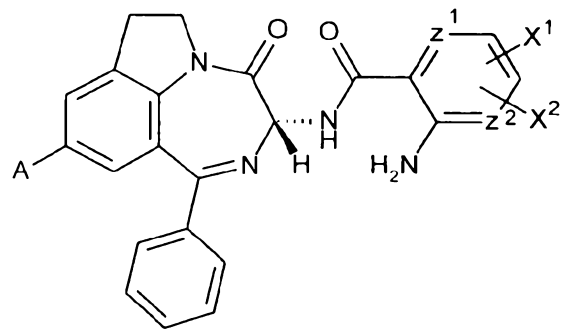
(I)



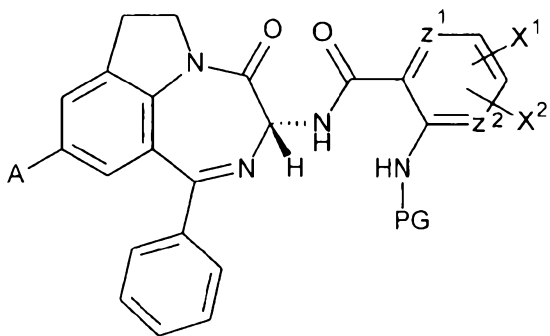
(Ia)



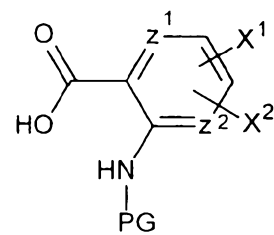
(II)



(III)

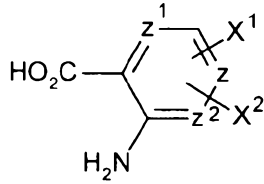


(IV)

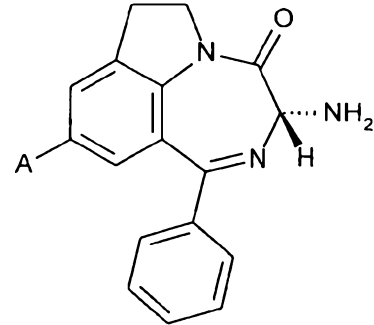


(V)

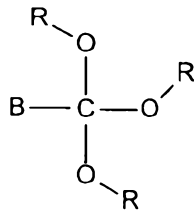
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



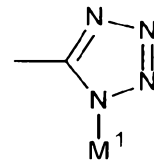
(V')



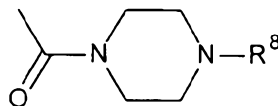
(VI)



(VII)



(VIII)

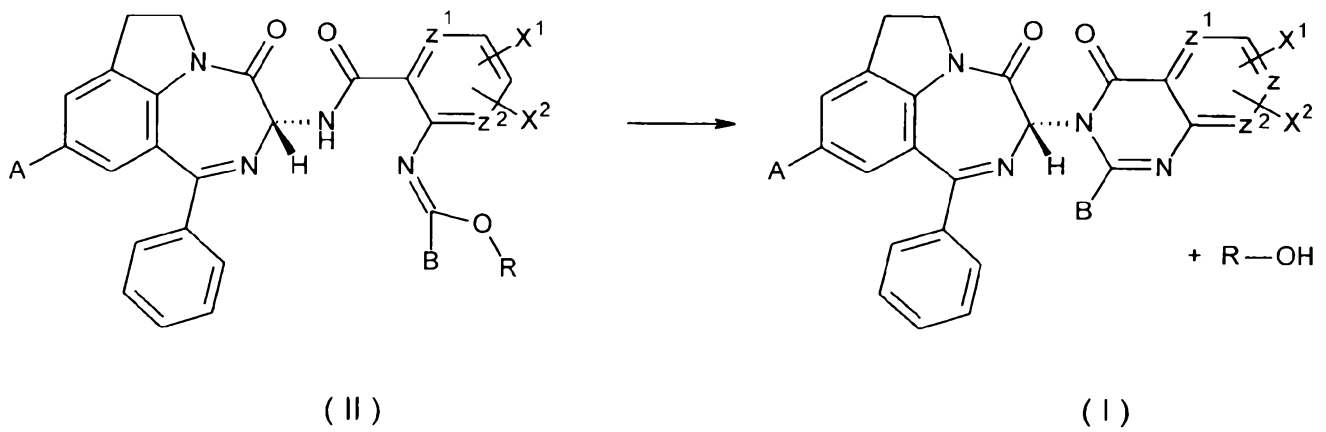


(IX)

P0201635

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

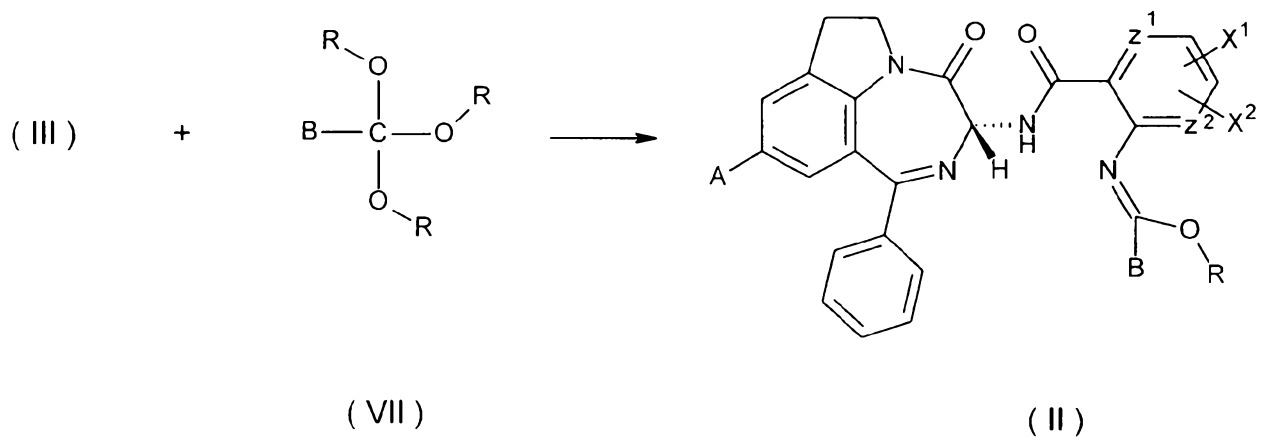
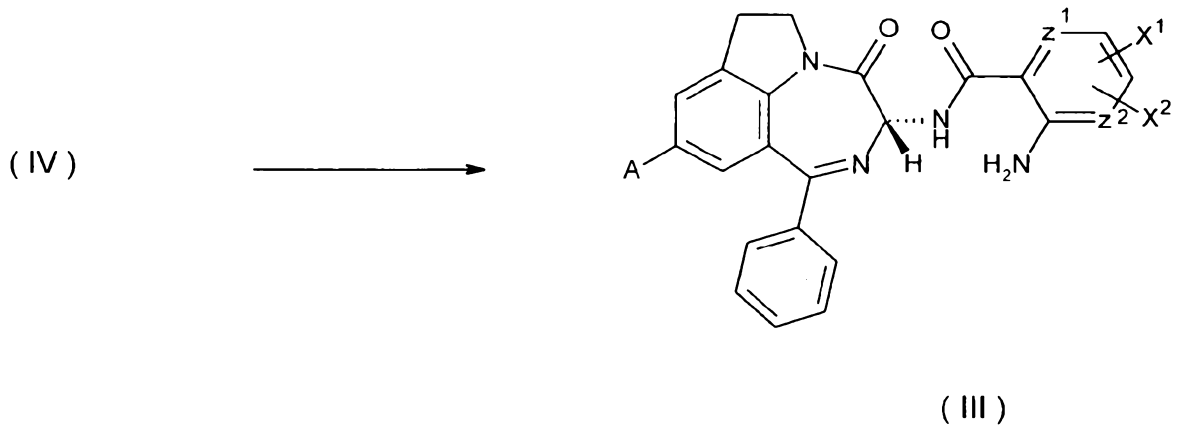
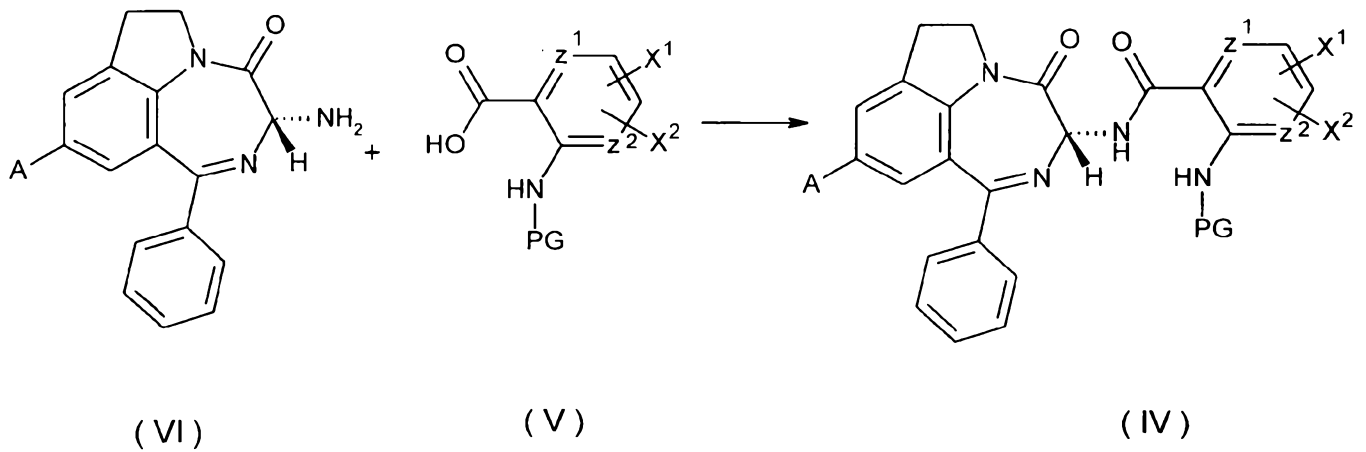
1. Reakcióvázlat



P 0 2 0 1 6 3 5

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. Reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

B. Eljárás

