

71246

60.116/SM

K I V O N A T

Új 2-szubsztituált-indán-2-merkaptó-acetil-amid triciklusos vegyületek)

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 07. 23.

Elsőbbségei: 1992. 08. 24. (07/934,833),

1993. 06. 17. (08/078,787)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/06920

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/04531

A találmány tárgya új (I) általános képletű vegyületek, ahol B_1 és B_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-csoport, $-OR_2$ általános képletű csoport, ahol R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport, ahol Ar jelentése adott esetben 1-3 metilén-dioxi-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, nitrocsoporttal, fluor- vagy klóratommal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport és Y jelentése vegyértékkötés vagy 1-4 szénatomos alkiléncsoport; vagy

B_1 és B_2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrű vagy metilén-dioxi csoport;

A jelentése vegyértékkötés, metiléncsoport, oxigénatom, kénatom, NR_4 vagy $NCOR_5$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil vagy $Ar-Y$ -általános képletű csoport és R_5 jelentése $-CF_3$ vagy 1-10 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ - általános képletű csoport;

- R_1 jelentése hidrogénatom, acetylcsoporth, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ vagy benzoilcsoporth;
- n jelentése egész szám, melynek értéke 0-3; és
- Q jelentése, ~~((a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) csoport, ahol Z jelentése oxigénatom, NR_4 általános képletű csoport vagy kénatom és m jelentése egész szám, melynek értéke 1-5.)~~

A találmány szerinti vegyületek enkefalináz gátló hatással rendelkeznek.

Itt a találmány szerinti vegyületek, amelyek rendelkeznek
az enkefalináz gátló hatással, és amelyek a találmány
szerinti vegyületek, amelyek a találmány szerinti vegyületek.

A találmány szerinti vegyületek, amelyek a találmány szerinti vegyületek, amelyek a találmány szerinti vegyületek, amelyek a találmány szerinti vegyületek.

559/95

60.116/SM

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

KÖZLÉSI
HÍR

1995 FEBR 23.

A

the right to the name of the compound is hereby reserved and the name of the compound is hereby reserved

Új 2-szubsztituált indán-2-merkaptó-acetil-amid triciklusos
vegyületek

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., CINCINNATI, Ohio,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: WARSHAWSKY Alan M. CINCINNATI, Ohio,
FLYNN Gary Alan, CINCINNATI, Ohio,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 07. 23.

Elsőbbségei: 1992. 08. 24. (07/934,833),
1993. 06. 17. (08/078,787)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/06920

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/04531

A találmány tárgya új (I) általános képletű 2-szubsztituált indán-2-merkaptó-acetil-amid triciklusos-származékok, valamint az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények. A találmány oltalmi körébe tartozó vegyületek enkefalináz gátló hatásúak.

Az enkefalináz, pontosabban az endopeptidáz 24.11 egy emlős ektoenzim, amelynek bizonyos keringésszabályozó enzimek metabolikus lebomlásában van szerepe. Ez az enzim úgy fejti ki hatását, hogy a hidrofób maradékok aminocsoportjából hasítja az extracelluláris peptideket és így inaktiválja azok szabályozó messenger hatását.

Az enkefalináz számos keringésszabályozó peptid metabolikus lebomlásában vesz részt: ilyenek az endorfinok, így a β -endorfin és az enkefalinok, atriális natriuretikus peptid (ANP), valamint más keringésszabályozó peptidek.

Az endorfinok természetben előforduló polipeptidek, amelyek az agy különféle területein található opiát receptorokhoz kötődnek és a fájdalomküszöb növelésével fejtenek ki fájdalomcsillapító hatást. Az endorfinok különféle formákban léteznek, így α -endorfin, β -endorfin, γ -endorfin, valamint az enkefalinok. Az enkefalinok, azaz a Met-enkefalin és Leu-enkefalin, pentapeptidek, amelyek az agyszövet, gerincagy és a gasztrointesztinális traktus idegvégződéseiben találhatók. A többi endorfinhoz hasonlóan az enkefalinok is fájdalomcsillapító hatást fejtenek ki azáltal, hogy az agyi opiát receptorokhoz kötődnek. Az enkefalináz gátlása által a természetben előforduló endorfinok és enkefalinok gátlódnak, ez egy erőteljes endorfin- vagy enkefalin-mediált fájdalomcsillapító hatást eredményez. Az enkefalináz gátlása ezáltal alkalmazható olyan páciensek esetében, akik krónikus vagy

akut fájdalomtól szenvednek. Az enkefalináz gátlása antidepresszáns hatás szükségessége és az opiát vagy morfin beadás következtében fellépő elvonási tünetek enyítésének szükségessége esetén is alkalmazható.

Az ANP egy, a természetben előforduló peptidcsaládot jelent, amely peptidek a vérnyomás, valamint a nátrium- és vízháztartás homeosztatikus szabályozásában vesznek részt. Az ANP peptidek különböző hosszúságú, körülbelül 21 - körülbelül 126 aminosavból álló láncsal rendelkeznek, amelyeknek közös szerkezeti jellemzője egy vagy több, 17 aminosavból álló, diszulfiddal hurkolt szekvencia, a cisztein csoporthoz csatlakozó különféle amino- és karboxi-terminális szekvenciákkal. Bizonyos vizsgálatok szerint az ANP peptidek különféle szövetek, így a vese, mellékvese, aorta, és a vaszkuláris simaizomzat specifikus kötőhelyeihez kötődnek körülbelül 50 pikomol (pM) és körülbelül 500 nanomol (nM) közötti kötési affinitással [Needleman, Hypertension 7, 469 (1985)]. Emellett azt találták, hogy az ANP az agy specifikus receptoraihoz kötődve feltehetőleg neuromodulátorként, valamint közönséges perifériás hormonként hat.

Az ANP biológiai tulajdonságai az erőteljes diuretikus/natriuretikus és értágító/hypotenzív hatást, valamint a renin és aldoszteron kiválasztás gátló hatását jelentik [deBold, Science 230, 767 (1985)]. Az enkefalináz gátlás által a természetben előforduló ANP metabolikus lebomlása gátlódik, ezáltal erőteljes ANP-mediált diuretikus, natriuretikus, hipotenzív, hipoaldoszteronemikus hatás jön létre. Az enkefalináz gátlás ezáltal olyan páciensek esetében lehet hasznos, akiknek a betegségét a folyadék-, elektrolitháztartás, vérnyomás, belső szemnyomás, renin-

vagy aldoszteron homeosztázis rendellenessége jellemzi: ilyen betegségek például a magas vérnyomás, vesebetegségek, hiperaldoszteronémia, szív-hipertrófia, glaukoma és pangásos szívelégtelenség.

A találmány tárgya (I) általános képletű új vegyületek - ahol

B_1 és B_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, $-OR_2$ általános képletű csoport, ahol R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport, ahol Ar arilcsoportot jelent, Y jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy B_1 és B_2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt benzolgyűrű vagy metilén-dioxicssoport;

A jelentése vegyértékkötés, metiléncsoport, oxigén- vagy kénatom, NR_4 vagy $NCOR_5$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport és R_5 jelentése $-CF_3$ vagy 1-10 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ csoport;

R_1 jelentése hidrogénatom, acetilcsoport, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ vagy benzoilcsoport;

n jelentése egész szám, melynek értéke 0-3; és

Q jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) csoport, ahol Z jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy NR_4 csoport; m jelentése egész szám, melynek értéke 1-5.

A találmány tárgya továbbá eljárás enkefalináz gátlásra olyan páciensek esetében, akiknek erre szükségük van, oly módon, hogy a pácienseknek valamilyen (I) általános képletű vegyület enkefalináz gátló mennyiségét beadjuk.

A találmány tárgya a fentieken kívül készítmény, amely valamely (I) általános képletű vegyület mérhető mennyiségét tartalmazza valamilyen inert hordozó mellett. A találmány oltalmi körébe tartoznak a valamilyen (I) általános képletű vegyület hatásos gátló mennyiségét valamilyen, a gyógyszeriparban szokásosan alkalmazott hordozó- vagy segédanyag(ok) mellett tartalmazó gyógyszerkészítmények is.

A találmányt az alábbiakban ismertetjük részletesen.

Az "1-4 szénatomos alkil" kifejezés 1-4 szénatomos, egyenes- vagy elágazó láncú szénhidrogén csoportot, így metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil-, stb. csoportot jelent.

Az "1-10 szénatomos alkil" kifejezés 1-10 szénatomos egyenes- vagy elágazó láncú szénhidrogén csoportot, így metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, hexil-, 2,3-dimetil-2-butil-, heptil-, 2,2-dimetil-3-pentil-, 2-metil-2-hexil-, oktil-, 4-metil-3-heptil-, oktil-, nonil- vagy decilcsoportot, stb. jelenthet. A "halogénatom", "halo", "halogenid" vagy "Hal" kifejezés klór-, bróm- vagy jódatomot jelent. A "Boc" jelölés t-butiloxi-karbonil csoportot jelent. Az "1-4 szénatomos alkoxi" kifejezés 1-4 szénatomos egyenes- vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportot, így metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, terc-butoxi-, stb. csoport lehet.

Az "Ar-Y" csoport kifejezés olyan gyököt jelent, ahol Ar arilcsoportot jelent és Y jelentése 0-4 szénatomos alkilcsoport. Az "Ar" jelölés adott esetben 1-3 szubsztituenszt tartalmazó fenil- vagy naftilcsoportot jelent, ahol a szubsztituensek

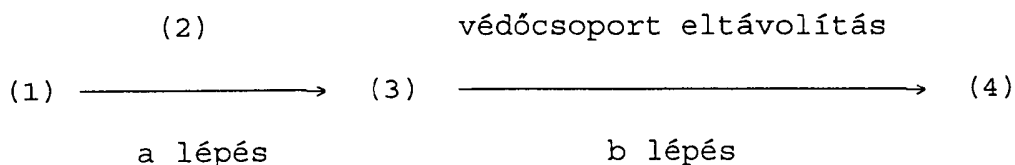
metilén-dioxi-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, nitro-csoport, fluor- vagy klóratom lehetnek. A "0-4" szénatomos alkil" kifejezés 0-4 szénatomos egyenes- vagy elágazó láncú szénhidrogén csoportot és egy vegyértékkötést jelenthet, ahol a szénhidrogén csoportok metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil-, stb. csoportok lehetnek. Az "Ar-Y" jelölés körébe különösen a fenil-, naftil-, fenil-metil-, vagy benzil-, fenil-etil-, 3,4-metiléndioxi-fenil-, m-amino-fenil-, m-nitro-fenil-, p-amino-fenil-, p-nitro-fenil-, p-metoxi-benzil-, p-fluor-benzil- és p-klór-benzilcsoport tartozik.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol Z jelentése NR_4 általános képletű vegyület és R_4 hidrogénatomot jelent, bármilyen nem-toxikus, szerves vagy szervetlen savval gyógyászatiilag alkalmazható sókat képezhetnek. Megfelelő szervetlen savak például a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav; savas fém-sók, így nátrium-monohidrogén-ortofoszfát és kálium-hidrogénszulfát. Megfelelő szerves savak például a mono-, di- és trikarbonsavak, mint az ecetsav, glikolsav, tejsav, piruvinsav, malonsav, borkősav, glutársav, fumársav, almasav, borostyánkősav, citromav, aszkorbinsav, maleinsav, hidroximaleinsav, benzoésav, hidroxibenzoésav, fenil-ecetsav, fahéjsav, szalicilsav, 2-fenoxibenzoésav; és a szulfonsavak, így a metánszulfonsav, trifluor-metánszulfonsav, 2-hidroxietánszulfonsav és p-toluol-szulfonsav.

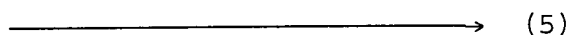
Az A helyén $-\text{CH}_2-$ csoportot, oxigénatomot ($-\text{O}-$), kénatomot ($-\text{S}-$), vegyértékkötést vagy $-\text{NR}_4$ általános képletű csoportot, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket ismert módon állíthatjuk elő. Egy általános szintézisutat ismertet az A reakcióvázlat, ahol a szubsztituensek

jelentése az előzőekben megadott, hacsak más jelölés nincs.

A reakcióvázlat



védőcsoport eltávolítás



kívánt eset c lépés

A" = -CH₂-, -O-, -S-, vegyértékkötés vagy -N-Boc-

A' = -NH-

Az a reakciólépésben a Z helyén -CH₂-, -O-, -S-, vegyértékkötés vagy -N-Boc jelentésű szubsztituenst tartalmazó megfelelő (1) képletű amino-triciklusos vegyületet egy (2) általános képletű megfelelő védett tiol-származékkal reagáltatjuk a (3) általános képletű megfelelő tiol-védett triciklusos-származék keletkezése közben, ahol Z jelentése -CH₂-, -O-, -S-, vegyértékkötés vagy -N-Boc csoport. Például, az (1) vegyületet a megfelelő (3) védett tiol vegyülettel valamilyen kapcsolószer, így EDC (1-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin), DCC (1,3-diciklohexil-karbodiimid) vagy dietil-ciano-foszfónát jelenlétében, egy megfelelő aprotikus oldószerben, így metilén-kloridban, reagáltathatjuk, a (3) tiol-védett triciklusos vegyület keletkezése közben.

A (2) általános képletű védett tiol vegyületet átalakíthatjuk a megfelelő savkloriddá is, majd ezután reagáltatjuk az (1) általános képletű amino-triciklusos vegyülettel.

A megfelelő tiol védőcsoportok, így a t-butil- és 4-metoxi-benzilcsoport kiválasztása és alkalmazása a szakember számára kézenfekvő módon történik, a következő irodalomban ismerttetettek szerint: "Protective Groups in Organic Syntheses", Theodora W. Green, Wiley (1981).

A b lépésben a tiol-védőcsoportot ismert módon eltávolítjuk. Például eljárhatunk úgy, hogy valamilyen, a Z helyén a fenti szubsztituenseket tartalmazó (3) általános képletű vegyületet molekvivalensnyi mennyiségű higany-acetáttal reagáltatunk, valamilyen savas oldószerben, így trifluor-ecetsavban. A reakció-partnereket szobahőmérsékleten, 1-24 óra időtartamig keverjük. A reakcióelegyből a higanyt feleslegben vett hidrogén-szulfid hozzáadásával távolítjuk el. A keletkezett (4) általános képletű tiol-triciklusos vegyületet valamilyen ismert extrakciós módszerrel nyerjük ki, kívánt esetben szilikagéles kromatográfiával tisztíthatjuk.

A kívánt esetben végrehajtott c lépésben a Z helyén -N-Boc csoportot tartalmazó (4) általános képletű vegyületek Boc védőcsoportját távolítjuk el, ismert módon. A védőcsoport eltávolítást híg sósavval hajtjuk végre, a Z helyén -NR₄- csoportot tartalmazó (5) általános képletű vegyület keletkezése közben, ahol R₄ = hidrogénatom.

Amint az 1. táblázatban látható, a (4) és (5) általános képletű vegyületek R₁ csoportját változtathatjuk, ismert módon.

Az A helyén $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ csoportot vagy vegyértékkötést tartalmazó (4) általános képletű tiol-triciklusos vegyületek tiol funkciós csoportját ismert módon a (6) általános képletű megfelelő pivaloil-oxi-metil-tio-éter triciklusos vegyületté alakíthatjuk, ahol A jelentése $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ csoport vagy vegyértékkötés. Például eljárhatunk úgy, hogy valamilyen (4) általános képletű vegyületet, ahol A jelentése a fenti, klór-metil-pivaláttal reagáltatunk egy megfelelő aprotikus oldószerben, így dimetil-formamidban, valamilyen nem-nukleofil bázis, így cézium-karbonát jelenlétében.

Az (5) általános képletű megfelelő tiol-triciklusos vegyület tiol funkciós csoportját, ahol Z jelentése $-NR_4-$ csoport és $R_4 =$ hidrogénatom, az olyan (6) általános képletű triciklusos vegyületté alakítjuk, ahol Z jelentése $-NR_4-$ csoport és $R_4 =$ hidrogénatom. A reakciót egy ekvivalensnyi klór-metil-pivaláttal, egy ekvivalens megfelelő nem-nukleofil bázis jelenlétében hajtjuk végre.

A megfelelő (4) vagy (5) általános képletű tiol-triciklusos vegyület tiol funkciós csoportját acilezhetjük, a (7) általános képletű tio-acetát vagy tio-benzoát triciklusos vegyület keletkezése közben.

Például eljárhatunk úgy, hogy a (4) vagy (5) vegyületet mol-ekvivalensnyi mennyiségű megfelelő acilezőszerrel, így ecetsav-anhidriddel és katalitikus mennyiségű savval, így kénsavval kezeljük. A reakciópartnereket 10 perc és 10 óra közötti időtartamig keverjük. A keletkezett (7) általános képletű vegyületet az oldószer elpárologtatásával nyerhetjük ki a reakcióelegyből, és kívánt esetben szilikagéles kromatográfiával tisztíthatjuk.

A (4) vagy (5) általános képletű vegyületeket molekvivalensnyi mennyiségű valamilyen megfelelő acilezőszerrel, így benzoil-kloriddal is kezelhetjük, molekvivalensnyi mennyiségű bázis, így piridin jelenlétében. A reakcióelegyet 10 perc és 10 óra közötti ideig keverjük. A (7) általános képletű vegyületet az oldószer elpárologtatásával nyerhetjük ki a reakcióelegyből és kívánt esetben szilikagéles kromatográfiával tisztíthatjuk.

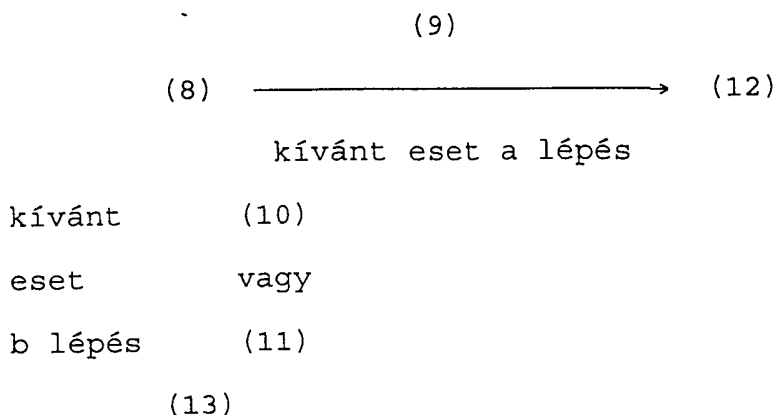
1. táblázat

R_1 változtatása

Vegyület	R_1
4 és 5	-H
6	$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
7	$-\text{COCH}_3$ vagy $-\text{COPh}$

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol A jelentése $-\text{NR}_4-$ általános képletű csoport és R_4 jelentése hidrogénatomtól eltérő, vagy A jelentése $-\text{NCOR}-$ általános képletű csoport, ismert módon állíthatjuk elő. Általános szintézisutat ismertet a B reakcióvázlat, ahol a szubsztituensek jelentése az előzőekben megadott, hacsak más jelölés nincs.

B reakcióvázlat



$R_1' = \text{COCH}_3, \text{COPh}, -\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ vagy Pg

A kívánt esetben végrehajtott a lépésben a (8) általános képletű, A helyén $-\text{NR}_4-$ csoportot tartalmazó ($R_4 = \text{hidrogénatom}$) megfelelő triciklusos vegyület amino-funkciós csoportját a (9) általános képletű megfelelő aldehiddel redukzív alkilezésnek vethetjük alá, nátrium-ciano-bórhidrid segítségével, ismert módon, a (12) általános képletű megfelelő tiol-védett N-alkil triciklusos vegyület keletkezése közben.

A fenti (8) általános képletű triciklusos vegyületet úgy állítjuk elő, hogy eltávolítjuk a Boc védőcsoportot az A helyén -N-Boc csoportot tartalmazó (3) általános képletű tiol-triciklusos vegyületről, az A reakcióvázlat kívánt eset szerinti c lépésében ismertetettek szerint eljárva.

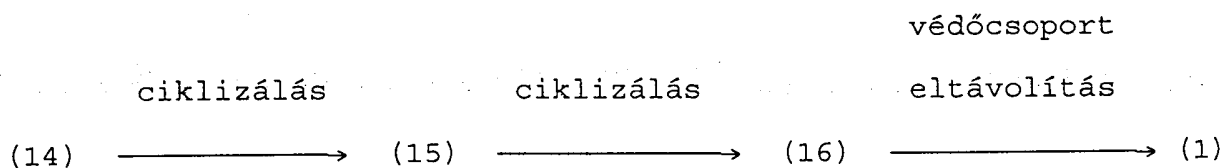
A kívánt esetben végrehajtott b lépésben a fenti (8) általános képletű megfelelő triciklusos vegyület amino funkciós csoportját a (10) általános képletű megfelelő savkloriddal vagy (11) általános képletű megfelelő anhidriddel acilezzük, ismert módon,

a (13) általános képletű megfelelő N-acil triciklusos vegyület keletkezése közben.

A tiol-védőcsoportot az A reakcióvázlat b lépése szerint távolíthatjuk el és az R_1 csoportot ismert módon változtathatjuk, az A reakcióvázlatban és az 1. táblázatban látható módon.

Az olyan (1) általános képletű amino-triciklusos vegyületeket, ahol A jelentése $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ csoport, vegyértékkötés vagy $-N-Boc$ csoport, a C reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. A C reakcióvázlatban, ha csak más jelölés nincs, a szubsztituensek jelentése az előzőekben megadott.

C reakcióvázlat



A" = $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, vegyértékkötés vagy $-NCOCF_3-$ csoport

A' = $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, vegyértékkötés vagy $-N-Boc-$ csoport

Az a lépésben a (14) általános képletű megfelelő aldehidet a (15) általános képletű megfelelő enaminná ciklizálhatjuk savkatalízissel. Például, a (14) aldehidet trifluor-ecetsavval kezelhetjük valamilyen megfelelő aprotikus oldószerben, így metilén-kloridban.

A b lépésben a (15) általános képletű megfelelő enamint savkatalizált Friedel-Crafts reakcióval a (16) általános képletű megfelelő triciklusos vegyületté alakíthatjuk. Például, a (15)

vegyületet a megfelelő (16) általános képletű triciklusos vegyületté alakíthatjuk trifluor-metánszulfonsav és trifluor-ecetsav-anhidrid keverékében, így metilén-kloridban.

A c lépésben az A helyén $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ csoportot vagy vegyértékkötést tartalmazó (16) általános képletű triciklusos vegyületek ftálimid védőcsoportját ismert módon eltávolíthatjuk. Például eljárhatunk úgy, hogy a (16) vegyületet hidrazin-mono-hidrátal kezeljük valamilyen megfelelő protikus oldószerben, így metanolban, az A helyén $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ csoportot vagy vegyértékkötést tartalmazó (1) általános képletű vegyületek keletkezése közben.

Az olyan (16) általános képletű triciklusos vegyületek esetében, ahol $A'' = -NCOCF_3$ csoport, a trifluor-acetamid funkciós csoportot a következő irodalomban ismertetettek szerint távolítjuk el: Tetrahedron Letters 32 (28), 3301-3304 (1991), az olyan (16) általános képletű vegyületek keletkezése közben, ahol $A'' = -NH$. Az A'' helyén $-NH$ csoportot tartalmazó (16) vegyület aminos funkciós csoportját Boc védőcsoporttal védjük ismert módon az olyan (16) általános képletű vegyületek keletkezése közben, ahol $A'' = -N-Boc$ csoport. Az ilyen (16) vegyületek ftálimid védőcsoportját ezután hidrazin segítségével eltávolítjuk, a c lépésben ismertetett módon, az A'' helyén $-N-Boc$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek keletkezése közben.

Az A-C reakcióvázlatban alkalmazott kiindulási vegyületek a szakember számára ismert és rendelkezésre álló anyagok.

Az alább következő példák az A-C reakcióvázlat szintéziseit illusztrálják anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

Az alkalmazott jelölések:

g = gramm; mmol = millimol; ml = milliliter; fp = forráspont;
op = olvadáspont; °C = Celsius fok; Hgmm = higanymm; μ l = mikro-
liter; μ g = mikrogramm; μ M = mikromol.

1. példa

[4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(t-tio-2-oxo-indán)-metil-aminol]-
-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin
C reakcióvázlat, a lépés: (R^{*},R^{*})-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-di-
oxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetra-
hidro-2-piridin

31,2 g (0,209 mol) 5-bróm-1-pentént és 16,8 g (0,257 mol) kálium-cianidot 85 ml etilén-glikollal elkeverünk és 100°C-on melegítve tartjuk 2 órán át. Ezt követően lehűtjük, 100 ml vízzel meghigítjuk és 100 ml etil-éterrel extraháljuk. Ezután 35 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és ledesztillálva 16,3 g (82%) 5-hexil-nitrilt kapunk szintelen folyadék formájában, melynek forráspontja 150-156°.

6,5 g (0,17 mol) lítium-aluminium-hidridet 350 ml etil-éterrel szuszpendálunk és cseppenként 30 perc alatt 16,3 g (0,151 mol) 5-hexil-nitrilt adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, lehűtjük jeges fürdőn és egymás után igen lassan 6,8 ml vizet, 5,7 ml 20%-os nátrium-hidroxid oldatot, majd 24 ml vizet adunk hozzá. Az éteres fázist dekantáljuk és a fehér sötét éterrel mossuk. Az éteres fázisokat egyesítjük és atmoszférikus nyomáson ledesztillálva 10,7 g (63%) 5-hexil-amint kapunk szintelen folyadék formájában, melynek forráspontja 125-135°.

0,88 g (8,9 mmol) 5-hexil-amint 50 ml metilén-kloridban feloldunk és először 2,95 g (10,0 mmol) 5-naftaloil-(S)-fenil-alaninnal, majd 2,47 g (10,0 mmol) EEDQ-val kezeljük, majd szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban bepároljuk, a maradékot 75 ml etil-acetátban feloldjuk és 25 ml 5%-os kénsavval, majd 25 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal, végül 25 ml telített nátrium-kloriddal mossuk. Ezt követően nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk és kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát elegye) 2-(1,3-hidroxi-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil-5-hexenil-amint kapunk fehér szilárd anyag formájában. Termelés 1,8 g (55%).

1,2 g (3,19 mmol) 2-(1,3-hidroxi-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil-5-hexenil-amint 40 ml metilén-kloridban és 40 ml metanolban feloldunk és -78°C-ra hűtjük nitrogén atmoszférában. Ezután ózonnal kezeljük, amíg egy kék szín állandósul, 20 percen át nitrogénnel gázmentesítjük és 0,2 ml piridint adunk hozzá. A reakciót 4 ml dimetil-szulfid hozzáadásával lefojtjuk és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük az elegyet. Ezt követően 75 ml metilén-kloriddal hígítjuk és 40 ml 5%-os kénsavval, majd 40 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban bepároljuk és kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát elegye) 972 mg 2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil-5-oxo-pentil-amint kapunk fehér szilárd anyag formájában. Termelés 80%.

153 mg (0,404 mmol) fenti 2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil-5-oxo-pentil-amint 7 ml víz-

mentes metilén-kloridban feloldunk és 0,04 ml (0,5 mmol) tri-fluor-ecetsavval kezeljük. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, 25 ml metilén-klorid és 15 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát között megosztjuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát elegy) megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában. Termelés 623 mg (83%).

C reakcióvázlat, b lépés: [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin

623 mg (1,73 mmol) (R^{*},R^{*})-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridint 14 ml metilén-kloridban feloldunk és cseppenként 7 ml trifluor-metán-szulfonsavat adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 4,5 órán át keverjük, jeges fürdőn lehűtjük és 3 ml víz hozzáadásával lefojtjuk a reakciót. Ezután az elegyet 100 ml etil-acetát és 30 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük és 30 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát elegy) megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában. Termelés 600 mg (96%).

C reakcióvázlat, c lépés: [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin

669 mg (1,86 mmol) [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint 15 ml metanolban feloldunk és 1,6 ml

hidrazin-hidrátal (4,6 ml 1,0M oldat metanolban, 4,6 mmol) kezeljük. Az elegyet 2,5 napon át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrési segédanyagon átszűrjük és kondenzáljuk. Újra átszűrjük szűrési segédanyag és magnézium-szulfát keverékén és az oldószert vákuumban bepárolva megkapjuk a cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában. Termelés 407 mg (95%).

A reakcióvázlat, a lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(2-(4-metoxi-benzil-tio)-2-oxo-indán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8-12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin

15,2 ml (0,100 mol) dietil-malonátot 800 ml tetrahidrofuranban feloldunk. Jeges fürdőn lehűtjük és 3,0 g (0,10 mol 80%-os ásványolajos szuszpenzió) nátrium-hidriddel kezeljük. Addig keverjük, amíg oldatot nem kapunk és 26,4 g (0,100 mol) α,α' -dibróm-o-xilolt adunk hozzá. Ezután 30 percig keverjük az elegyet, majd még további 3,0 g (0,10 mol) nátrium-hidridet adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, átszűrjük és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 16,0 g (61,5%) 2,2-(dietoxi-karbonil)-indánt kapunk világossárga olaj formájában.

15,9 g (60,6 mmol) fenti 2,2-dietoxi-karbonil)-indánt 140 ml dimetil-szulfoxidban feloldunk. 14 ml vizet és 7,0 g (0,16 mol lítium-kloridot adunk hozzá. 4 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, majd lehűtjük és 150 ml víz, valamint 2 x 150 ml metilén-klorid között megosztjuk. A szerves fázist 150 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szilikagélen át-eresztve 6,49 g (56%) 2-(etoxi-karbonil)-indánt kapunk borostyánszínű olaj formájában.

6,49 g (34,5 mmol) fenti 2-(etoxi-karbonil)-indánt 150 ml 95%-os etanolban és 75 ml vízben feloldunk. Ezután 9,5 g (0,17 mol) kálium-hidroxidot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. 150 ml víz és 2 x 150 ml etil-éter között megosztjuk. A vizes fázist sósavval pH = 1 értékig savanyítjuk. Az elegyet 2 x 150 ml metilén-kloriddal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatva 3,82 g (69%) 2-indán-karbonsavat kapunk sárgásbarna színű szilárd anyag formájában.

3,82 (23,5 mmol) fenti 2-indán-karbonsavat 60 ml metanolban feloldunk és 5,8 ml (47 mmol) dimetoxi-propánnal, valamint 0,8 ml kénsavval kezeljük. Szobahőmérsékleten 6 napon át tartó keverés után az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 75 ml metilén-kloriddal hígítjuk és 35 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk. A vizes fázist 30 ml metilén-kloriddal mossuk, az egyesített szerves fázisokat 30 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és szilikagélen áteresztve 3,98 g (96%) 2-(metoxi-karbonil)-indánt kapunk sárga olaj formájában.

3,0 g (19 mmol) 4-metoxi-benzil-tiólt 20 ml nátrium-hidroxiddal (2,5N vizes oldat) és 10 ml metanollal elkeverjük. Ezután 1,5 ml telített vizes réz-szulfát oldatot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, az elegy fölött levegőt átfújva. A szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk, így 2,71 g (91%) 4-metoxi-benzil-diszulfidot kapunk világossárga por formájában.

4,2 ml (4,2 mol, 1,0M tetrahydrofuranban) lítium-hexametil-diszilazánt -78°C-ra hűtünk és 625 mg (3,55 mmol) 2-(metoxi-karbonil)-indán 5 ml tetrahydrofuranban készült oldatával keverjük. 1 órán át keverjük és 0,93 ml (5,3 mmol) hexametil-foszfor-amidot adunk hozzá, majd 5 percig keverjük az elegyet. Ezt követően 1,6 g (5,2 mmol) 4-metoxi-benzil-diszulfidot adunk az elegyhez 10 ml tetrahydrofuranban, majd 5 órán át -78°C hőmérsékleten keverjük és a reakciót ammónium-klorid oldat hozzáadásával lefojtjuk. Ezt követően 75 ml etil-acetát és 30 ml telített nátrium-klorid között megosztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és szilikagéles kromatográfiával való tisztítás (eluens: hexán/etil-acetát 4:1 arányú elegye) után 2,20 g 2-(metoxi-karbonil)-2-(4-metoxi-benzil-tio)-indánt kapunk.

2,20 g (3,55 mmol) fenti 2-(metoxi-karbonil)-2-(4-metoxi-benzil-tio)-indánt 25 ml 95%-os etanolban, 12 ml vízben és 15 ml tetrahydrofuranban feloldunk. Ezután 4,3 g (23 mmol) kálium-hidroxiddal kezeljük és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően az elegyet leszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 125 ml víz és 55 éter között megosztjuk. A vizes fázist elkülönítjük és hideg koncentrált sósavval megsavanyítjuk. Ezután az elegyet 75 ml metilén-kloriddal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után, ahol az eluens hexán/etil-acetát 2:1 arányú elegye, 0,48 g (43%) 2-karboxi-2-(4-metoxi-benzil-tio)-indánt kapunk sárga szilárd anyag formájában.

136 mg (0,59 mmol) $[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]$ -7-(amino)-1,2,3,4,6-7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint és 170 mg (0,886 mmol) EEDC-t 50 ml tetrahidrofuránban feloldunk, 232 mg (0,74 mmol) 2-karboxi-2-(4-metoxi-benzil-tio)-indánnal kezeljük. Ezt követően szobahőmérsékleten argon atmoszférában 20 órán át keverjük az elegyet és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 30 ml etil-acetátban feloldjuk és 15 ml 5%-os kén-savval, majd 15 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát 2:1 $\rightarrow$ hexán/etil-acetát 3:2 arányú elegye) 205 mg (65,9%) cím szerinti vegyületet kapunk világos-sárga hab formájában.

A reakcióvázlat, b lépés: $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]$ -7-[2-tio-2-oxo-indán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin

200 mg (0,38 mmol) $[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]$ -7-[2-(4-metoxi-benzil-tio)-2-oxo-indán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint 6 ml metilén-kloridban feloldunk és 0°C-ra hűtjük. Ezután 3 ml trifluor-ecetsavval, 0,42 ml (3,8 mmol) anizollal és 155 mg (0,49 mmol) higany-acetáttal kezeljük. 0°C-on 3 órán át keverjük az elegyet, majd hidrogén-szulfid gázt buborékoltatunk át az oldaton 15 percen át. Ezután szűrjük és metilén-kloriddal mossuk. A szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát 3:2 arányú elegye) 128 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Termelés 83%.

2. példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(2-acetil-tio-2-oxo-indán)-metil-
-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]-
benzazepin

256 mg (0,63 mmol) [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(2-acetil-tio-2-oxo-indán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint egy reakcióedénybe helyezünk és egymás után 0,08 ml (0,85 mmol) ecetsav-anhidriddel, majd 0,01 ml 10%-os ecetsavas kénsavval kezeljük. Ezt követően 2 ml metilén-kloridot adunk hozzá és 20 órán át keverjük. 55 ml éter és 25 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát között megosztjuk, a szerves fázist elkülönítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát 3:2 arányú elegye) megkapjuk a cím szerinti vegyületet sárgásbarna szilárd anyag formájában. Termelés 261 mg (92%).

3. példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(2-merkaptó-etil)-2-oxo-indán)-metil-
-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]-
benzazepin

A reakcióvázlat, a lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(2-[2-(4-
-metoxi-benzil-tio)-etán-2-oxo-indán)-metil-amino]-1,2,3,4
-6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]-benzazepin

10,2 ml (4,2 mmol) lítium-hexametil-diszilazánt száraz jég/aceton fürdőn lehűtünk és cseppenként 615 mg (3,55 mmol) 2-(metoxi-karbonil)-indánt adunk hozzá 6 ml tetrahidrofuránban elkeverve. Az elegyet 30 percen át keverjük, majd az 1,0 ml (5,7

mmol) hexametil-foszfor-amidot adunk hozzá. Ezután 45 percig keverjük és 0,37 ml (4,44 mmol) 1-bróm-2-klór-etánt adunk hozzá. További 3 órán át keverjük az elegyet, a jeges fürdőt elvesszük és hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre. A reakciót ezután 30 ml vizes ammónium-kloriddal lefojtjuk és 75 ml etil-acetáttal extraháljuk az elegyet, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagélen áteresztve (eluens: hexán/etil-acetát 6:1 arányú elegyét alkalmazva) 0,62 g 2-(metoxi-karbonil)-2-(2-klór-etán)-indánt kapunk.

0,7 ml (5 mmol) 4-metoxi-benzil-tiolt 10 ml tetrahidrofuránban feloldunk és argon atmoszférába helyezzük. Ezután 144 mg nátrium-hidriddel (80%-os ásványolajos diszperzió, 0,8 ml) kezeljük. A szuszpenziót 10 percen át keverjük és 40 mg (0,11 mmol) tetrabutil-ammónium-jodidot adunk hozzá. További 10 percig keverjük, majd 0,6 g (3,55 mmol) fenti 2-(metoxi-karbonil)-2-(2-klór-etán)-indán 5 ml tetrahidrofuránban készült oldatát adjuk hozzá. 18 órán át keverjük az elegyet és 15 ml vizes ammónium-klorid, valamint 50 ml etil-acetát között megosztjuk. Nátrium-szulfát felett szárítunk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát 6:1 arányú elegye) 0,75 g 2-(metoxi-karbonil)-2-[2-(4-metoxi-benzil-tio)-etán]-indánt kapunk.

0,75 g (3,55 mmol) fenti 2-(metoxi-karbonil)-2-[2-(4-metoxi-benzil-tio)-etán]-indánt 16 ml 95%-os etanol, 8 ml víz és 10 ml tetrahidrofurán keverékében feloldunk. 1,3 g (23 mmol) kálium-hidroxiddal kezeljük, 1 órán át keverjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Ezután az elegyet 50 ml víz és 2 x 35 ml etil-éter között megosztjuk. A vizes fázist jeges fürdőn le-

hűtjük és koncentrált sósavval pH = 1 értékig savanyítjuk. Ezután 75 ml metilén-kloriddal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatva 147 mg 2-karboxi-2-[2-(4-metoxi-benzil-tio)-etán]-indánt kapunk fehér szilárd anyag formájában.

136 mg (0,59 mmol) [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8-12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint és 170 mg (0,886 mmol) EDC-t 5 ml tetrahidrofuránban feloldunk. 0,74 mmol 2-karboxi-2-[2-(4-metoxi-benzil-tio)-etán]-indánnal kezeljük, szobahőmérsékleten argon atmoszférában 20 órán át keverjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 30 ml etil-acetátban feloldjuk és 15 ml 5%-os kénsavval, majd 15 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk. Végül nátrium-szulfát felett való szárítás, az oldószer vákuumban való elpárologtatása és szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

A reakcióvázlat, b lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(2-(2-merkapto-etil)-2-oxo-indán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8-12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin

0,38 mmol {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(2-(4-metoxi-benzil-tio)-etán-2-oxo-indán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint 6 ml metilén-kloridban feloldunk és 0°C-ra lehűtjük. Ezután 3 ml trifluor-acetsavval, 0,42 ml anizollal (3,8 mmol) és 155 mg (0,49 mmol) higany-acetáttal kezeljük. 0°C-on 3 órán át keverjük, majd hidrogén-szulfid gázt buborékoltatunk át az oldaton 15 percen át. Szűrjük és metilén-kloriddal mossuk. A szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárolog-

tatjuk. Sziliagéles tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

4. példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(2-merkapto-metil-2-oxo-indán)-metil-
-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]-
benzazepin

A reakcióvázlat, a lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(2-(t-
-butil-tio)-metán-2-oxo-indán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8-
12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin

7,6 ml (50 mmol) dietil-malonátot 500 ml vízmentes tetra-
hidrofuránban feloldunk és argon atmoszférába helyezzük. Ezután
5°C-ra hűtjük, 1,2 g (50 mmol) nátrium-hidridet adunk hozzá és
erőteljesen keverjük, amíg homogén nem lesz, majd 13,2 g (50
mmol) α,α' -dibróm-o-xilolt adunk hozzá és további 15 percen át
keverjük. Ezt követően 1,2 g (50 mmol) nátrium-hidridet adunk
hozzá és 16 órán át keverjük, amíg szobahőmérsékletre fel nem
melegszik. Szűrjük, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és
sziliagéles kromatográfiával való tisztítás után (eleuns:
metilén-klorid/hexán 1:1 arányú elegye) 9,64 g (74%) 2,2-di-
etoxi-karbonil-indánt kapunk.

5,67 g (21,7 mmol) 2,2-dietoxi-karbonil-indánt 150 ml
etanolban feloldunk. 50 ml 1N lítium-hidroxidot adunk hozzá és
1 éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután 1 órán át
forraljuk visszafolyató hűtő alatt és az oldatot vákuumban
koncentráljuk. Etil-acetát és 6N sósav között megosztjuk, a
szerves fázist elkülönítjük és telített nátrium-klorid oldattal
mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert

vákuumban elpárologtatva fehér szilárd anyagot kapunk. Desztillálással (120-160°C, 0,2-0,5 Hgmm) 2,5 g (71%) 2-karboxi-indánt kapunk.

2,5 g (15,4 mmol) 2-karboxi-indánt metanolban feloldunk és 0°C-ra hűtjük. Sósavgázzal telítjük, majd 2-3 ml 2,2-dimetoxi-propánt adunk hozzá. 1 éjszakán át keverjük az elegyet, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után (eluens: metilén-klorid/hexán 2:1 arányú elegye) 2,04 g (75%) 2-metoxi-karbonil-indánt kapunk vizes fehér olaj formájában.

1,90 ml (7,8 mmol) diizopropil-amint 8 ml vízmentes tetrahidrofuranban feloldunk, -20°C-ra lehűtjük és argon atmoszférába helyezzük. Cseppenként 3,12 ml N-butil-lítiumot adunk hozzá (2,5N hexános oldat, 7,8 ml) és 20 percig keverjük, miközben -70°C-ra lehűtjük. Ezt követően cseppenként 1,34 g (7,8 mmol) 2-metoxi-karbonil-indán 8 ml vízmentes tetrahidrofuranban készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet -70°C-on további 30 percig keverjük, majd trimetil-szilil-kloridot adunk hozzá, amelyet frissen desztilláltunk bárium-oxidról, (1,0 ml, 7,8 mmol). Az elegyet hagyjuk felmelegedni 10°C-ra, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot vákuumban 30 percig szárítjuk. Ezt a maradékot 30 ml metilén-kloridban szuszpendáljuk, 300 ml (1,3 mmol) cink-bromidot, majd 1,08 g (7,8 mmol) terc-butil-klór-metil-szulfidot adunk hozzá. 15 percen át keverjük szobahőmérsékleten és további 500 mg (2,2 mmol) cink-bromidot adunk hozzá. Az elegyet feleslegben vett telített nátrium-hidrogénkarbonátba öntjük és erőteljesen összerázzuk. A szerves fázist elkülönítjük és a vizes fázist 30 ml etilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat

egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatva 2,12 g (98%) nyers terméket kapunk barna olaj formájában. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás (30-70°C, metilén-klorid/hexán) és metanolban való átkristályosítás után 1,3 g (61%) 2-metoxi-karbonil-2-(t-butil)-tio-metil-indán vegyületet kapunk kristályos szilárd anyag formájában.

A fenti 2-metoxi-karbonil-2-(t-butil)-tio-metil-indán 557 mg-ját (2,0 mmol) 15 ml metanolban feloldjuk és 3,5 ml 1N lítium-hidroxidot adunk hozzá. Gyorsan felmelegítjük, majd szobahőmérsékleten keverjük argon atmoszférában 1 órán át. Ezt követően 6 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, vákuumban bepároljuk 3 ml térfogatra és vízzel 15 ml térfogatra hígítjuk. Ezután metilén-kloriddal mossuk és a vizes fázist megsavanyítjuk feleslegben vett 2N sósavval. 5 perc után a kapott fehér csapadékot szűréssel elkülönítjük és megszáritjuk, így 506 mg (96%) 2-karbonil-2-(t-butil)-tio-metil-indánt kapunk, melynek olvadáspontja 158-163°C.

135 mg (0,59 mmol) [4 α ,7 α (R*),12b β]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8-12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin és 170 mg (0,886 mmol) EDC-t 5 ml tetrahidrofuránban feloldunk, majd 0,74 mmol 2-karboxi-2-(t-butil)-tio-metil-indánnal kezeljük. Szobahőmérsékleten argon atmoszférában 20 órán át keverjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 30 ml etil-acetátban feloldjuk és 15 ml 5%-os kénsavval, majd 15 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk. Ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti

vegyületet.

A reakcióvázlat, b lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(2-(t-merkaptometil-2-oxo-indán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8-12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin

0,38 mmol {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(2-(t-butyl-tio)-metán-2-oxo-indán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint 6 ml metilén-kloridban feloldunk és 0°C-ra hűtjük. 3 ml trifluor-acetáttal, 0,42 ml (3,8 mmol) anizollal és 155 mg (0,49 mmol) higany-acetáttal kezeljük. Ezt követően 0°C-on 3 órán át keverjük, majd hidrogén-szulfid gázt buborékoltatunk át az oldaton 15 percen át. Szűrjük és metilén-kloriddal mossuk. A szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

5. példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(1-tio-1-oxo-ciklopentán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin

A reakcióvázlat, a lépés: [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(1-(4-metoxi-benzil-tio)-1-oxo-ciklopentán)-metil-amino]-1,2,3-4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin

0,46 ml (3,3 mmol) diizopropil-amint 10 ml tetrahidrofuránban feloldunk és jeges fürdőn lehűtjük. Ezt követően cseppenként n-butyl-lítiumot (1,8 ml, 1,6 molos hexános oldat, 2,9 mmol) adunk hozzá. Az elegyet 15 percen át keverjük, -78°C-ra hűtjük és 322 mg (2,51 mmol) ciklopentán-karbonsav metilészter 5 ml tetra-

hidrofuránban készült oldatát adjuk hozzá. 1 órán át keverjük, majd 0,66 ml (3,8 mmol) hexametil-foszfor-amiddal kezeljük. Ezután 15 percen át keverjük és 1,0 g (3,3 mol) 4-metoxi-benzil-diszulfid 13 ml tetrahidrofuránban készült oldatát adjuk hozzá. Ezután 3 órán át -78°C hőmérsékleten való keverést követően a reakciót 5 ml telített vizes ammónium-klorid oldat hozzáadása-val lefojtjuk. Az elegyet 2 x 50 ml víz és 100 ml etil-acetát között megoszjuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk és szilika-gélen átengedve (metilén-klorid) 1-(metoxi-karbonil)-1-(4-metoxi-benzil-tio)-ciklopentánt kapunk világossárga olaj formájában.

A fenti 1-(metoxi-karbonil)-1-(4-metoxi-benzil-tio)-ciklopentán 3,3 mmol-ját 18 ml 95%-os etanol, 9 ml víz és 10 ml tetrahidrofurán keverékében feloldjuk. Ezután 0,95 g (16 mmol) kálium-hidroxiddal kezeljük, szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük és az oldószert vákuumban párologtatjuk. A maradékot 50 ml víz és 30 ml etil-éter között megosztjuk. A vizes fázist hideg koncentrált sósavval megsavanyítjuk és 50 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Magnézium-szulfát felett való szárítás és az oldó-szer vákuumban való elpárologtatása után 483 mg (72%) 1-(karboxi)-1-(4-metoxi-benzil-tio)-ciklopentánt kapunk világossárga olaj formájában.

136 mg (0,59 mmol) $[4\alpha, 7\alpha(\text{R}^*), 12\text{b}\beta]$ -7-(amino-1,2,3,4,6,7,8-12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin és 170 mg (0,886 mmol) EDC keverékét 5 ml tetrahidrofuránban feloldunk. Ezután 0,74 mmol 1-(karboxi)-1-(4-metoxi-benzil-tio)-ciklopentánnal kezeljük. Szobahőmérsékleten argon atmoszférában 20 órán át keverjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 30 ml etil-acetátban feloldjuk és 15 ml 5%-os kénsavval, majd 15 ml



telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

A reakcióvázlat, b lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(1-tio-1-oxo-ciklopentán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin

0,38 mmol {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(1-(4-metoxi-benzil-tio)-1-oxo-ciklopentán)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8-12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint 6 ml metilén-kloridban feloldunk és 0°C-ra hűtjük. Ezután 3 ml trifluor-ecetsavval, 0,42 ml (3,8 mmol) anizollal és 155 mg (0,49 mmol) higany-acetáttal kezeljük. 0°C hőmérsékleten 3 órán át keverjük az elegyet, majd hidrogén-szulfid gázt buborékoltatunk át az oldaton 15 percen át. Szűrjük és metilén-kloriddal mossuk. A szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

6. példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(5-tio-5-oxo-4,5-dihidro-ciklopentimidazol)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]oxazino[3,4-a][2]benzazepin

C reakcióvázlat, a lépés: (R^{*},R^{*})-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-3,4-dihidro-2H-1,4-oxazin

7,75 g nátrium-hidridet (191 mmol 59%-os paraffinos szuszpenzió) kétszer mosunk száraz hexánnal nitrogén atmoszférában.

Ezután 90 ml dimetil-formamidot adunk hozzá és jeges metanolos fürdőn lehűtjük. Ezt követően egy részletben 96,7 mmol etanol-aminhidrokloridot adunk hozzá, 5 percig keverjük és 5,2 g (32 mmol) kálium-jodidot adunk hozzá. Ezt követően cseppenként 14,5 ml (96,7 mmol) bróm-acetaldehid-diacetátot adunk az elegyhez, a jeges fürdőt eltávolítjuk és 8 órán át keverjük az elegyet szobahőmérsékleten. Ezt követően 14,2 g (48 mmol) N-ftaloil-(S)-fenil-alanin és N-metoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin (11,9 g, 48 mmol) 40 ml vízmentes tetrahidrofuránban készített oldatát adjuk hozzá. 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten, 200 ml víz és 200 ml dietil-éter között megosztjuk és a szerves fázist elkülönítjük. A vizes fázist 200 ml dietil-éterrel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük és 2 x 200 ml 1N sósavval, majd 2 x 200 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, végül 50 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítva megkapjuk az acetál intermediert.

30,3 mmol fenti acetál intermediert 500 ml kloroformban feloldunk és 4,5 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. 4 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt nitrogén atmoszférában, lehűtjük és 300 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton átszűrjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

C reakcióvázlat, b lépés: [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin

1,73 mmol (R^{*},R^{*})-N-[2-(1-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-

-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-3,4-dihidro-2H-1,4-oxazint 14 ml metilén-kloridban feloldunk és cseppenként 7 ml trifluor-metán-szulfonsavhoz adjuk. Szobahőmérsékleten 4,5 órán át keverjük, jeges fürdőn lehűtjük és 3 ml víz hozzáadásával lefojtjuk a reakciót. Ezt követően az elegyet 100 ml etil-acetát és 30 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük és 30 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

C reakcióvázlat, c lépés: [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-(amino)-
-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]-
benzazepin

1,86 mmol [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izo-indol-2-il)]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepint 15 ml metanolban feloldunk és 4,6 ml hidrazin-hidrátal (1,0 molos metanolos oldat, 4,6 mmol) kezeljük. A keveréket 2,5 napig keverjük szobahőmérsékleten, majd átszűrjük és kondenzáljuk. Újra átszűrjük szűrési segédanyag és magnézium-szulfát keverékén, majd az oldószert vákuumban bepároljuk, így megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

A reakcióvázlat, a lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(5-(4-
-metoxi-benzil-tio)-5-oxo-1-(karbo-t-butiloxi)-4,5-dihidro-
-ciklopentil-imidazol)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-
-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin

31,3 g (0,2 mol 4,5-imidazol-dikarbonsavat 500 ml etanolban feloldunk és 0,5 ml koncentrált kénsavval kezeljük. Ezután 60°C-

ra melegítjük 16 órán át, lehűtjük és az oldószert vákuumban 50% térfogatra csökkentjük. Ezt követően 500 ml etil-éterrel higítjuk, telített nátrium-hidrogénkarbonáttal, majd telített nátrium-klorid oldattal mossuk, végül magnézium-szulfát felett való szárítás és az oldószer vákuumban való bepárlása után 4,5-(di-etoxi-karbonil)-imidazolt kapunk.

1,06 g (5 mmol) fenti 4,5-(di-etoxi-karbonil)-imidazolt és 1,4 ml (7,5 mmol) trietil-amint 25 ml 50:50%-os dioxán/víz elegyben feloldunk. Ezután 1,36 g (5,5 mol) [2-(terc-butiloxi-karbonil-oxi-imino)-2-fenil-acetonitril]-t adunk hozzá és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük az elegyet, majd 7,5 ml vizet és 10 ml etil-acetátot adunk hozzá, a vizes fázist elválasztjuk és 10 etil-acetáttal mossuk. Ezt követően a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagéles kromatográfiával tisztítva N-(t-butoxi-karbonil)-4,5-(di-etoxi-karbonil)-imidazolt kapunk.

3,12 g (10 mmol) fenti N-(t-butoxi-karbonil)-4,5-(di-etoxi-karbonil)-imidazolt 30 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk és -20°C-ra lehűtjük. Ezután 7 ml 2N lítium-bórhidrid oldattal kezeljük és nitrogén atmoszférában néhány napon át keverjük. Gondosan vizet adunk az elegyhez és etil-acetát, valamint 5%-os sósav között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük, telített nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban bepárolva és szilikagéles kromatográfiával tisztítva N-(t-butoxi-karbonil)-4,5-(dihidroximetil)-imidazolt kapunk.

1,78 g (0,01 mmol) N-bróm-szukcinimidet 60 ml tetrahidrofuránban feloldunk és 2,62 g (0,01 mol) trifenil-foszfin tetrahidrofurános oldatát adjuk hozzá. Ezt követően 1,14 g (5 mmol) előző N-(t-butoxi-karbonil)-4,5-(dihidroxi-metil)-imidazol 25 ml tetrahidrofuránban készült oldatát adjuk az elegyhez és addig keverjük, amíg a szilárd anyag legnagyobb része oldatba nem megy. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot víz, valamint etil-éter között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk és vízzel mossuk. Nátrium-szulfát felett való szárítás és az oldószer vákuumban való bepárlása, majd szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után N-(t-butoxi-karbonil)-4,5-(dibróm-metil)-imidazolt kapunk.

15,2 ml (0,100 mol) dietil-malonátot 800 ml tetrahidrofuránban feloldunk. Jeges fürdőn lehűtjük és 3,0 g nátrium-hidriddel (0,10 mol, 80%-os ásványolajos szuszpenzió) kezeljük. Az elegyet addig keverjük, amíg oldatot nem kapunk és 35,4 g (0,100 mol) előzőekben kapott N-(t-butoxi-karbonil)-4,5-(dibróm-metil)-imidazolt adunk hozzá. 30 percig keverjük, majd további 3,0 g (0,10 mol) nátrium-hidridet adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük a reakcióelegyet, szűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 5,5-(dietoxi-karbonil)-1-(t-butoxi-karbonil)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazolt kapunk.

21,3 g (60,6 mmol) fenti 5,5-(dietoxi-karbonil)-1-(t-butoxi-karbonil)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazolt 140 ml dimetil-szulfoxidban feloldunk. Ezt követően 14 ml vizet és 7,0 g (0,16 mol) lítium-kloridot adunk hozzá. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 4 órán át forraljuk, lehűtjük és 150 ml víz, valamint 2 x 150 ml

metilén-klorid között megosztjuk. A szerves fázist 150 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szilikagélen átszűrve 5-(etoxi-karbonil)-1-(t-butoxi-karbonil)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazolt kapunk.

9,5 g (34,1 mmol) fenti 5-(etoxi-karbonil)-1-(t-butoxi-karbonil)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazolt 150 ml 85%-os etanolban és 75 ml vízben feloldunk. Ezután 9,5 g (0,17 mol) kálium-hidroxidot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 150 ml víz és 2 x 150 ml etil-éter között megosztjuk. A vizes fázist sósav hozzáadásával pH = 1 értékre savanyítjuk. 2 x 150 ml etilén-kloriddal extrahálunk, nátrium-szulfát felett való szárítás és az oldószer vákuumban való elpárologtatása után 5-(karboxi)-1-(t-butoxi-karbonil)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazolt kapunk.

5,9 g (23,8 mmol) fenti 5-(karboxi)-1-(t-butoxi-karbonil)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazolt 60 ml metanolban feloldunk és 5,8 ml (47 mmol) dimetoxi-propánnal, valamint 0,8 ml kénsavval kezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 napon át keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 75 ml metilén-kloriddal hígítjuk és 35 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. A vizes fázist 30 ml metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 30 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélen átengendve 5-(metoxi-karbonil)-1-(karbo-t-butiloxi)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazolt kapunk.

3,0 g (19 mmol) 4-metoxi-benzil-tiolt 20 ml 2,5N vizes nátrium-hidroxid oldattal és 10 ml metanollal elkeverünk. Ezután

1,5 ml telített vizes réz-szulfát oldatot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, levegőt fújva át az oldat fölött. Ezután szűrjük, a szilárd anyagot vízzel mossuk és szárítás után 2,71 g (91%) 4-metoxi-benzil-diszulfidot kapunk világossárga por formájában.

4,2 ml lítium-hexametil-diszilazánt (4,2 mol, 1,0 molos tetrahydrofurános oldat) -78°C-ra lehűtünk és 944 mg (3,55 mmol) fenti 5-(metoxi-karbonil)-1-(t-butoxi-karbonil)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazol 5 ml tetrahydrofuránban készített oldatával kezeljük. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 0,93 ml (5,3 mmol) hexametil-foszforamidot adunk hozzá és 5 percig keverjük. Ezután 1,6 g (5,2 mmol) 4-metoxi-benzil-diszulfid 10 ml tetrahydrofurános oldatát adjuk az elegyhez, majd 5 órán át -78°C-on keverjük és ammónium-klorid oldat hozzáadásával lefojtjuk a reakciót. Az elegyet 75 ml etil-acetát és 30 ml telített nátrium-klorid között megosztjuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, az oldószert vákuumban bepároljuk és szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 5-(metoxi-karbonil)-1-(t-butoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazolt kapunk.

A fenti 5-(metoxi-karbonil)-1-(t-butoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazol 1,43 g-ját (3,55 mmol) 25 ml 95%-os etanol, 12 ml víz és 15 ml tetrahydrofurán elegyében feloldjuk. A reakcióelegyet 1,3 g (23 mmol) kálium-hidroxiddal kezeljük és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd szűrjük és az oldószert vákuumban bepároljuk. A maradékot 125 ml víz és 75 ml éter között megosztjuk, a vizes fázist elkülönítjük és hideg koncentrált sósavval megsavanyítjuk. Ezt követően 75 ml metilén-kloriddal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk

és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 5-(karboxi)-1-(t-butoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazolt kapunk.

170 mg (0,886 mmol) [4 α ,7 α (R*),12b β]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7-8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint és 170 mg (0,886 mmol) EDC-t 5 ml tetrahidrofuránban feloldunk. Ezt követően 0,74 mmol fenti 5-(karboxi)-1-(t-butoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-4,5-dihidro-ciklopent-imidazol-lal kezeljük. Szobahőmérsékleten argon atmoszférában 20 órán át keverjük a reakcióelegyet, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 30 ml etil-acetátban feloldjuk és 15 ml 5%-os kén-savval, majd 15 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett való szárítás és az oldószer vákuumban való bepárlása, majd szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

A reakcióvázlat, b lépés: {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]-7-[(5-tio-5-oxo-4,5-dihidro-ciklopent-imidazol)-metil-amino]-3,4,6,7,8-12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin

0,38 mmol {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]-7-[(5-(4-metoxi-benzil-tio)-5-oxo-1-(t-butoxi-karbonil)-4,5-dihidro-ciklopentil-imidazol)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepint 6 ml metilén-kloridban feloldunk és 0°C-ra hűtjük. Az elegyet 3 ml trifluor-ecetsavval, 0,42 ml (3,8 mmol) anizollal és 155 mg (0,49 mmol) higany-acetáttal kezeljük. 0°C-on 3 órán át keverjük, majd hidrogén-szulfid gázt buborékoltatunk át az oldaton 15 percen át. Ezt követően szűrjük és metilén-kloriddal mossuk. A szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilika-

géles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

7. példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(5-tio-5-oxo-4,5,6-trihidro-ciklopenta[c]furán)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepin

C reakcióvázlat, a lépés: (R^{*},R^{*})-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-3,4-dihidro-2H-1,4-tiazin

7,75 g nátrium-hidridet (191 mmol 59%-os paraffinos diszperzió) száraz hexánnal mosunk kétszer nitrogén atmoszférában. Ezt követően 90 ml vízmentes dimetil-formamidot adunk hozzá és jeges metanolos fürdőn lehűtjük. Ezután részletekben 96,7 mmol 2-amino-etán-tiol-hidrokloridot adunk az elegyhez, 5 percig keverjük és 5,2 g (32 mmol) kálium-jodidot adunk hozzá. Ezt követően cseppenként 14,5 ml (96,7 mmol) bróm-acetaldehid-di-acetált adunk az elegyhez, elvesszük a jeges fürdőt és 8 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 14,2 g (48 mmol) N-ftaloil-(S)-fenilalanin és 11,9 g (48 mmol) N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin 40 ml vízmentes tetrahidrofuránban készített oldatához adjuk. Az elegyet 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 200 ml víz és 200 ml dietil-éter között megosztjuk és a szerves fázist elkülönítjük. A vizes fázist 200 ml dietil-éterrel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük és 2 x 200 ml 1N sósavval, majd 2 x 200 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, végül 50 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert

vákuumban bepárolva megkapjuk az acetál intermediert.

30,3 mmol acetál intermediert 500 ml kloroformban feloldunk és 4,5 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. 4 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt nitrogén atmoszférában, lehűtjük és 300 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, majd vízmentes nagnézium-szulfáton szűrjük át. Az oldószert elpárologtatjuk és kromatográfiával tisztítunk, így megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

C reakcióvázlat, b lépés: $[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]-7-[(1,3\text{-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il})-3,4,6,7,8,12b\text{-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepin}$

1,73 mmol $(R^*, R^*)\text{-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-3,4-dihidro-2H-1,4-tiazint}$ 14 ml metilén-kloridban feloldunk és cseppenként 7 ml trifluor-metán-szulfonsavhoz adjuk. Szobahőmérsékleten 4,5 órán át keverjük az elegyet jeges fürdőn lehűtjük és 3 ml víz hozzáadásával elfojtjuk a reakciót. Az elegyet 100 ml etil-acetát és 30 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük és 30 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószer vákuumban való elpárologtatása és kromatográfiás tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

C reakcióvázlat, c lépés: $[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]-7\text{-(amino)}-3,4,6,7,8,12b\text{-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a]-[2]benzazepin}$

1,86 mmol $[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]-7-[(1,3\text{-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il})-3,4,6,7,8,12b\text{-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepint}$ 15 ml metanolban feloldunk és 4,6 ml

hidrazin-hidrátval (1,0 molos metanolos oldat, 4,6 mmol) kezeljük. Az elegyet 2,5 napon át keverjük szobahőmérsékleten, átszűrjük és kondenzáljuk. Újra átszűrjük szűrő és magnézium-szulfát keverékén és az oldószert vákuumban bepárolva megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

A reakcióvázlat, a lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(5-(4-metoxi-benzil-tio)-5-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]-furán)-metil-amino-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepin

21,2 g (10 mmol) 3,4-(dietoxi-karbonil)-furánt 30 ml vízmentes tetrahidrofuranban feloldunk és -20°C-ra hűtjük az elegyet. 7 ml 2N lítium-bórhidrid oldattal kezeljük és nitrogén atmoszférában néhány napig keverjük. Gondosan vizet adunk hozzá és etil-acetát, valamint 5%-os sósav között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük, telített nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban bepárolva és szilikagéles kromatográfiával tisztítva 3,4-(dihidroximetil)-furánt kapunk.

11,9 g (0,093 mmol) fenti 3,4-(dihidroximetil)-furánt 12,4 g 2,4,6-kollidinban feloldunk és 7,9 g (91 mmol) lítium-bromid 80 ml dimetil-formamidban készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet -50°C-ra hűtjük és nitrogén atmoszférába helyezzük, majd 11,8 g metánszulfonil-kloridot adunk hozzá olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet 0°C alatt maradjon. Az elegyet 0°C hőmérsékleten 2 órán át keverjük és jeges vízbe öntjük. Ezt követően etil-éterrel extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban bepároljuk és szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 3,4-(dibrom-metil)-furánt kapunk.

15,2 ml (0,100 mmol) dietil-malonátot 800 ml tetrahydro-furánban feloldunk. Jeges fürdőn lehűtjük és 3,0 g nátrium-hidriddel (0,10 mmol, 80%-os ásványolajos szuszpenzió) kezeljük. Addig keverjük, amíg oldatot nem kapunk és 23,8 g (0,100 mmol) 3,4-(dibróm-metil)-furánt adunk hozzá. 30 percig keverjük az elegyet, majd még további 3,0 g (0,10 mmol) nátrium-hidridet adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, átszűrjük és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 5,5-(dietoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahydro-ciklopenta[c]furánt kapunk.

15,3 g (60,6 mmol) fenti 5,5-(dietoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahydro-ciklopenta[c]furánt 140 ml dimetil-szulfidban feloldunk. Ezt követően 14 ml vizet és 7,0 g (0,16 mmol) lítium-kloridot adunk hozzá. Visszafolyató hűtő alatt 4 órán át forraljuk, lehűtjük és 150 ml víz, valamint 2 x 150 ml metilén-klorid között megosztjuk. A szerves fázist 150 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szilikagélen áteresztve 5-(etoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahydro-ciklopenta[c]furánt kapunk.

6,2 g (34,4 mmol) fenti 5-(etoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahydro-ciklopenta[c]furánt 150 ml 85%-os etanolban és 75 ml vízben feloldunk 9,5 g (0,17 mol) kálium-hidroxidot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután 150 ml víz és 2 x 150 ml etil-éter között megosztjuk. A vizes fázist sósavval pH = 1 értékig savanyítjuk, majd 2 x 150 ml metilén-kloriddal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítva 5-(karboxi)-2,4,5,6-tetrahydro-ciklopenta[c]-furánt kapunk.

3,6 g (23,5 mmol) 5-(karboxi)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]-furánt 60 ml metanolban feloldunk és 5,8 ml (47 mmol) dimetoxi-propánt, valamint 0,8 ml kénsavat adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 1 napig keverjük a reakcióelegyet, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 75 ml metilén-kloriddal hígítjuk és 35 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk. A vizes fázist 30 ml metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 30 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatva, szilikagélen áteresztve a maradékot 5-(metoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]furánt kapunk.

3,0 g (19 mmol) 4-metoxi-benzil-tiolt 20 ml 2,5N vizes nátrium-hidroxid oldattal, valamint 10 ml metanollal elkeverünk. 1,6 ml telített vizes réz-szulfát oldatot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük levegőt buborékoltatva át a keveréken. Ezt követően szűrjük, a szilárd anyagot vízzel mossuk és szárítás után 2,71 g (91%) 4-metoxi-benzil-diszulfidot kapunk világossárga por formájában.

4,2 ml lítium-hexametil-diszilazánt (4,2 mol, 1,0 molos tetrahidrofuranos oldat) -78°C -ra hűtünk és a fenti 5-(metoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]furán 589 mg-jának (3,55 mmol) 5 ml tetrahidrofuranban készült oldatával kezeljük. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 0,96 ml (5,3 mmol) hexametil-foszfor-amidot adunk hozzá és tovább keverjük 5 percen át. Ezután 1,6 g (5,2 mmol) 4-metoxi-benzol-diszulfidot adunk hozzá 10 ml tetrahidrofuranban. Az elegyet 5 órán át keverjük -78°C -on és ammónium-kloriddal lefojtjuk a reakciót. A reak-

cióelegyet 55 ml etil-acetát és 30 ml telített nátrium-klorid oldat között megosztjuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 5-(metoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]furánt kapunk.

1,08 g (3,55 mmol) fenti 5-(metoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]furánt, 25 ml 95%-os etanolban 12 ml vízben és 15 ml tetrahidrofuránban feloldunk. Ezt követően 1,3 g (23 mmol) kálium-hidroxiddal kezeljük és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, szűrjük, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot 125 ml víz és 75 ml éter között megosztjuk. A vizes fázist elkülönítjük és hideg koncentrált sósavval megsavanyítjuk. 75 ml metilén-kloriddal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 5-(karboxi)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]furánt kapunk.

136 mg (0,59 mmol) [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7-8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint és 170 mg (0,886 mmol) EDC-t 5 ml tetrahidrofuránban feloldunk. Ezután 0,74 mmol 5-(karboxi)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]furánnal kezeljük. Szobahőmérsékleten argon atmoszférában 20 órán át keverjük a reakcióelegyet és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 30 ml etil-acetátban feloldjuk és 15 ml 5%-os kénsavval, majd 15 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett való szárítás és az oldószer vákuumban való bepárlása, majd szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím

szerinti vegyületet.

A reakcióvázlat, B lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[(5-tio-5-oxo-4,5,6-trihidro-ciklopenta[c]furán)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]-benzazepin

0,38 mmol {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[(5-(4-metoxi-benzil-tio)-5-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]furán)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepint 6 ml metilén-kloridban feloldunk és 0°C-ra hűtjük. 3 ml trifluor-ecetsavval, 0,42 ml (3,8 mmol) anizollal és 155 mg (0,49 mmol) higany-acetáttal kezeljük. A reakcióelegyet 0°C-on 3 órán át keverjük, majd hidrogén-szulfid gázt buborékoltatunk át az oldaton 15 percen át. Szűrjük és metilén-kloriddal mossuk, a szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

8. példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[(5-tio-5-oxo-4,5,6-trihidro-ciklopenta[c]tiofén)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepin

A reakcióvázlat, a lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[(5-(4-metoxi-benzil-tio)-5-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]tiofén)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepin

2,28 g (10 mmol) 3,4-(dietoxi-karbonil)-tiofént 30 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk és -20°C-ra lehűtjük. Ezt követően 7 ml 2N lítium-bórhidrid oldattal kezeljük és nitrogén

atmoszférában néhány napon át keverjük. Gondos adagolással vizet adunk az elegyhez és etil-acetát, majd 5%-os sósav között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 3,4-(dihidroximetil)-tiofént kapunk.

13,4 g (0,093 mmol) fenti 3,4-(dihidro-metil)-tiofént 12,4 g 2,4,6-kollidinban feloldunk és 7,9 g (91 mmol) lítium-bromid 80 ml dimetil-formamidban készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet -50°C -ra lehűtjük és nitrogén atmoszférába helyezzük, majd 11,8 g trifluor-metánszulfonil-kloridot adunk hozzá olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet 0°C alatt maradjon. 0°C hőmérsékleten 2 órán át keverjük az elegyet és jeges vízbe öntjük. Ezt követően etil-éterrel extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk és szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 3,4-(dibróm-metil)-tiofént kapunk.

15,2 ml (0,100 mol) dietil-malonátot 800 ml tetrahydro-furánban feloldunk. Jeges fürdőn lehűtjük és 3,0 g nátrium-hidriddel (0,10 mol, 80%-os ásványolajos szuszpenzió) kezeljük. Addig keverjük, amíg oldatot nem kapunk és 25,4 (0,100 mol) 3,4-(dibróm-metil)-tiofént adunk hozzá. 30 percig keverjük a reakcióelegyet, majd további 3,0 g (0,10 mol) nátrium-hidridet adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, szűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 5,5-(diethoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahydro-ciklopenta[c]tiofént kapunk.

16,2 g (60,6 mmol) fenti 5,5-(dietoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]tiofént 140 ml diemetil-szulfoxidban feloldunk, majd 14 ml vizet és 7,0 g (0,16 mol) lítium-kloridot adunk hozzá. Visszafolyató hűtő alatt 4 órán át forraljuk, lehűtjük és 150 ml víz, valamint 2 x 150 ml metilén-klorid között megosztjuk. A szerves fázist 150 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szilikagélen áteresztve 5-(etoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]tiofént kapunk.

6,68 g (34,1 mmol) fenti 5-(etoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]tiofént 150 ml 95%-os etanolban és 75 ml vízben feloldunk. 9,5 g (0,17 mmol) kálium-hidroxidot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően 150 ml víz és 2 x 150 ml etil-éter között megosztjuk. A vizes fázist sósavval megsavanyítjuk pH = 1 értékig. 2 x 150 ml metilén-kloriddal extrahálunk, nátrium-szulfát felett szárítunk és az oldószert vákuumban bepárolva 5-(karboxi)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]tiofént kapunk.

3,95 g (23,5 mmol) fenti 5-(karboxi)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]tiofént 60 ml metanolban feloldunk és 5,8 ml (47 mmol) dimetoxi-propánnal, valamint 0,8 ml kénsavval kezeljük. Szobahőmérsékleten 1 napig keverjük az elegyet, majd az oldószert vákuumban bepároljuk, 75 ml metilén-kloriddal hígítjuk és 35 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. A vizes fázist 30 ml metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 30 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban bepárolva és szilikagélen át bocsátva 5-(metoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]tiofént kapunk.

3,0 g (19 mmol) 4-metoxi-benzil-tiólt 20 ml 2,5N vizes nátrium-hidroxid oldatban és 10 ml metanolban elkeverünk. 1,5 ml telített vizes réz-szulfát oldatot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, levegőt fújatva át az elegy fölött. Leszűrjük, a szilárd anyagot vízzel mossuk és szárítjuk, így 2,71 g (91%) 4-metoxi-benzil-diszulfidot kapunk világossárga por formájában.

4,2 ml lítium-hexametil-diszilazánt (4,2 mol, 1,0 molos tetrahydrofurános oldat) lehűtünk -78°C-ra és 646 mg (3,55 mmol) 5-(metoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahydro-ciklopenta[c]tiofén 5 ml tetrahydrofuránban készült oldatával kezeljük. 1 órán át keverjük, majd 0,93 ml (5,3 mmol) hexametil-foszfor-amidot adunk hozzá és 5 percig keverjük. Ezután 1,6 g (5,2 mmol) 4-metoxi-benzil-diszulfid 10 ml tetrahydrofurános keverékét adjuk az elegyhez 5 órán át keverjük -78°C-on és ammónium-klorid oldattal lefojtjuk a reakciót. A reakcióelegyet 75 ml etil-acetát és 30 ml telített nátrium-klorid oldat között megosztjuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, az oldószert vákuumban bepároljuk és ilyen módon szilikagéles kromatográfiás tisztítás után 5-(metoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahydro-ciklopenta[c]tiofént kapunk.

1,14 g (3,55 mmol) fenti 5-(metoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahydro-ciklopenta[c]tiofént 25 ml 95%-os etanol, 12 ml víz és 15 ml tetrahydrofurán elegyében feloldunk, majd 1,3 g (23 mmol) kálium-hidroxiddal kezeljük az elegyet és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, szűrjük és az oldószert vákuumban bepároljuk. 125 ml víz és 75 ml éter között megosztjuk, majd a vizes fázist elkülönítjük és hideg

koncentrált sósavval megsavanyítjuk. Ezután 75 ml metilén-kloriddal extrahálunk, nátrium-szulfát felett szárítunk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 5-(karboxi)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]tiofént kapunk.

136 g (0,59 mmol) $[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]$ -7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8-12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint és 170 mg (0,886 mmol) EDC-t 5 ml tetrahidrofuránban feloldunk, majd 0,74 mmol fenti 5-(karboxi)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]tiofénnel kezeljük. Szobahőmérsékleten argon atmoszférában 20 órán át keverjük és az oldószert vákuumban bepároljuk. A maradékot 30 ml etil-acetátban feloldjuk és 15 ml 5%-os kénsavval, majd 15 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

A reakcióvázlat, b lépés: $\{4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]\}$ -7-[(5-tio-5-oxo-4,5,6-trihidro-ciklopenta[c]tiofén)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]-benzazepin

0,38 mmol $\{4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]\}$ -7-[(5-(4-metoxi-benzil-tio)-5-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]tiofén)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepint 6 ml metilén-kloridban feloldunk és 0°C-ra hűtjük, majd 3 ml trifluor-ecetsavval, 0,42 ml (3,8 mmol) anizollal és 155 mg (0,49 mmol) higany-acetáttal kezeljük. 0°C-on 3 órán át keverjük, majd hidrogén-szulfid gázt buborékoltatunk át az oldaton 15 percen át. Ezt követően szűrjük és metil-kloriddal mossuk. A szerves fázist

20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

9. példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(5-tio-5-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-
-ciklopenta[c]pirrol)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-
-6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepin

C reakcióvázlat, a lépés: [(R*,R*)]-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-
-dioxo-2H-izindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-3,4-dihidro-
-2H-4-trifluor-acetil-1,4-azazin

30 ml (0,45 mol) etilén-diamint 150 ml dioxánban feloldunk, majd cseppenként 2,5 óra alatt 12,2 g (56,1 mmol) di-terc-butil-dikarbonát 150 ml vízmentes dioxánban készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 22 órán át keverjük, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és 250 ml vizet adunk hozzá. Ezt követően szűrjük és a vizes fázist metilén-kloriddal (3 x 250 ml) extraháljuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatva 8,82 g (98%) N-(t-butoxi-karbonil)-etilén-diamint kapunk szintelen olaj formájában.

A 8,82 g (55,1 mmol) fenti N-(t-butoxi-karbonil)-etilén-diamint 150 ml metilén-kloridban feloldjuk, majd 6,7 ml (83 mmol) piridinnel kezeljük. Ezt követően cseppenként 11,7 ml (83 mmol) trifluor-ecetsav-anhidridet adunk hozzá, szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük és 50 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal lefojtjuk a reakciót. Ezután extraháljuk és a szerves fázist 50 ml 5%-os kénsavval, majd 50 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, az

oldószeret vákuumban bepároljuk és kromatográfiás tisztítás után (eluens: etil-acetát/hexán 2:1 arányú elegy) 10,1 g (72%) N-(t-butoxi-karbonil)-N'-(trifluor-acetil)-etilén-diamint kapunk szintelen olaj formájában.

500 mg (1,95 mmol) fenti N-(t-butoxi-karbonil)-N'-(trifluor-acetil)-etilén-diamint 10 ml vízmentes dimetil-formamidban feloldunk, lehűtjük 0°C-ra és 56 mg nátrium-hidriddel (1,85 mmol, 80%-os ásványolajos szuszpenzió) kezeljük. Az elegyet 15 percig keverjük és 0,25 ml (2,9 mmol) allil-bromidot adunk hozzá. Ezután további 2,5 óra hosszat keverjük, 50 ml etil-acetáttal meghigítjuk és 25 ml vízzel extraháljuk. A szerves fázist elkülönítjük és 2 x 20 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Az egyesített vizes fázisokat 2 x 5 ml etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószeret vákuumban bepároljuk. Kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát 2:1 → hexán/etil-acetát 3:2 arányú elegye) 562 mg (100%) N-(t-butoxi-karbonil)-N'-(trifluor-acetil)-N'-(allil)-etilén-diamint kapunk.

1,95 mmol N-(t-butoxi-karbonil)-N'-(trifluor-acetil)-N'-(allil)-etilén-diamint 7 ml metilén-kloridban feloldunk és 7,6 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd az oldószeret vákuumban elpárologva N'-(trifluor-acetil)-N'-(allil)-etilén-diamin-trifluor-acetátot kapunk.

1,95 mmol fenti N'-(trifluor-acetil)-N'-(allil)-etilén-diamin-trifluor-acetátot 7 ml metilén-kloridban szuszpendálunk és 3 ml (2,5 mmol) N-ftaloil-(S)-fenilalanin savkloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet -30°C-ra lehűtjük és cseppenként 0,46 ml (4,2 mmol) N-metil-morfolint adunk hozzá. 2 órán át keverjük az elegyet és 50 ml etil-acetáttal higítjuk, majd 20 ml 5%-os

kénsavval, 20 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal, végül 20 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban bepároljuk és kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát 2:1 arányú elegye) 540 mg (58%) N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-N'-(trifluor-acetil)-N'-(allil)-etilén-diamint kapunk.

600 mg (1,27 mmol) N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-N'-(trifluor-acetil)-N'-(allil)-etilén-diamint 22 ml metilén-kloridban és 22 ml metanolban feloldunk. Az elegyet lehűtjük -78°C-ra és ózonnal kezeljük, amíg kék színt nem kapunk. Az ózon felesleget nitrogén átáramoltatással eltávolítjuk és 0,12 ml piridint, majd 5,5 ml dimetil-szulfidot adunk az elegyhez és fokozatosan, egy éjszakán át felmelegítjük szobahőmérsékletre. Ezt követően 75 ml etil-acetáttal hígítjuk az elegyet és 30 ml 5%-os kénsavval, majd 30 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk és kromatográfiás tisztítás után (eluens: etil-acetát/hexán 2,5:1 arányú elegye) 489 mg (81%) 2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil-N'-(trifluor-acetil)-N'-(1-oxo-etán)-etilén-diamint kapunk fehér hab formájában.

200 mg (0,44 mmol) 2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil-N'-(trifluor-acetil)-N'-(1-oxo-etán)-etilén-diamint 8 ml metilén-kloridban feloldunk és 0,5 ml (0,65 mmol) trifluor-ecetsavval kezeljük. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. Ezt követően 20 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal, majd 20 ml

telített nátrium-klorid oldattal mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát 2:1 arányú elegye) megkapjuk a cím szerinti vegyületet. Termelés 90 mg (47%).

C reakcióvázlat, b lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-4-trifluor-acetil-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepin

1,73 mmol [(R^{*},R^{*})]-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-3,4-dihidro-2H-4-trifluor-acetil-1,4-azazint 14 ml metilén-kloridban feloldunk és cseppenként 7 ml trifluor-metánszulfonsavat adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 4,5 napon át keverjük, jeges fürdőn lehűtjük és 3 ml víz hozzáadásával lefojtjuk a reakciót. A reakcióelegyet 100 ml etil-acetát és 30 ml víz között megosztjuk, majd a szerves fázist elkülönítjük és 30 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk és kromatográfiás tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

C reakcióvázlat, c lépés: [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-(amino)-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-4-t-(butoxi-karbonil)-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepin

9 mmol [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-4-trifluor-acetil-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepint 30 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk és 10 mmol pirrolidinnel kezeljük. Szobahőmérsékleten 48 órán át keverjük és az oldószert vákuumban bepárolva [4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[o-pirrolidin-karbonil-benzamid]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-4-trifluor-acetil-[1,4]-azazino-

[3,4-a] [2]benzazepint kapunk.

1,5 mmol $[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]$ }-7-[o-pirrolidin-karbonil-benzamid]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-4-trifluor-acetil-[1,4]-azazino-[3,4-a] [2]benzazepint 3 ml etanol és 3 ml aceton elegyében feloldunk. 1,5 mmol nátrium-bórhidridet adunk hozzá és szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd 25 ml vízbe öntjük és gondosan semlegesítjük 1N sósavval. Ezt követően kétszer extraháljuk etil-acetáttal, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatva $[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]$ }-7-[o-pirrolidin-karbonil-benzamid]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a] [2]benzazepint kapunk.

1 mmol $[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]$ }-7-[o-pirrolidin-karbonil-benzamid]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a] [2]benzazepint 5 ml metanolos sósavban feloldunk és szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatva $[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]$ }-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a] [2]benzazepint kapunk.

5 mmol $[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]$ }-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a] [2]benzazepint 25 ml 50:50 arányú dioxán/víz elegyben feloldunk és pH = 10 értékre lúgosítjuk 1N nátrium-hidroxid hozzáadásával. Ezt követően cseppenként 1,2 g (5,5 mmol) éteres di-terc-butyl-dikarbonát oldatot adunk hozzá. Hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre és a pH = 10 tartása céljából ha szükséges, lúgot adunk hozzá. Ezt követően nátrium-citrát/citromsav pufferrel pH = 5 értékre savanyítjuk az oldatot, háromszor extraháljuk éterrel, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az

oldószeret vákuumban elpárologtatva $[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]\}-7-[(1,3\text{-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il})]\text{-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-4-t-(butoxi-karbonil)-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepint}$ kapunk.

1,86 mmol $[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]\}-7-[(1,3\text{-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il})]\text{-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-4-t-(butoxi-karbonil)-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepint}$ 15 ml metanolban feloldunk és 4,6 ml hidrazin-hidrátal (1,0 molos metanolos oldat, 4,6 mmol) kezeljük. 2,5 napon át szobahőmérsékleten keverjük, átszűrjük és kondenzáljuk. Filter segédanyag és magnézium-szulfát keverékével újra átszűrjük, majd az oldószeret vákuumban elpárologtatva megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

A reakcióvázlat, a lépés: $\{4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]\}-7-[(5-(4\text{-metoxi-benzil-tio})-5\text{-oxo-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrol)-metil-amino}-3,4,6,7,8,12b\text{-hexahidro-6-oxo-1H-4-t-(butoxi-karbonil)-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepin}$

1,06 g (5 mmol) 3,4-(dieteroxi-karbonil)-pirrolt 25 ml 50:50 arányú dioxán/víz elegyben feloldunk és pH = 10 értékre pufferozzuk 1N nátrium-hidroxid hozzáadásával. Ezt követően cseppenként 1,2 g (5,5 mmol) éteres di-terc-butyl-dikarbonát oldatot adunk hozzá 10°C hőmérsékleten. Hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre és a pH = 10 érték tartása céljából időnként, ha szükséges, lúgot adunk hozzá. Ezután nátrium-citrát/citromsav pufferral megsavanyítjuk az elegyet pH = 5 érték eléréséig, háromszor extraháljuk etil-éterrel, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot szilikagéles kromatográfiával tisztítva N-(t-butoxi-karbonil)-

-3,4-(dietoxi-karbonil)-pirrolt kapunk.

3,11 g (10 mmol) N-(t-butoxi-karbonil)-3,4-(dietoxi-karbonil)-pirrolt 30 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk és -20°C-ra lehűtjük. Ezután 7 ml 2N lítium-bórhidrid oldattal kezeljük és nitrogén atmoszférában néhány napon át keverjük. Ezt követően gondosan vizet adunk hozzá és etil-acetát, valamint 5%-os sósav között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, telített nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatva és a maradékot szilikagéllal kromatografálva N-(t-butoxi-karbonil)-3,4-(dihidroximetil)-pirrolt kapunk.

1,78 g (0,01 mol) 1-bróm-szukcinimidet 60 ml tetrahidrofuránban feloldunk és 2,62 g (0,01 mol) trifenil-foszfin-tetrahidrofurános oldatát adjuk hozzá. Ezután 1,14 g (5 mmol) N-(t-butoxi-karbonil)-3,4-(dihidroximetil)-pirrol 25 ml tetrahidrofuránban készült oldatát adjuk az elegyhez és addig keverjük, amíg a szilárd anyag legnagyobb része oldatba nem megy. Ezt követően az oldószert vákuumban bepároljuk és a maradékot víz, valamint etil-éter között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük és vízzel mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után N-(t-butoxi-karbonil)-3,4-(dibrómmetil)-pirrolt kapunk.

15,2 ml (0,100 mol) dietil-malonátot 800 ml tetrahidrofuránban feloldunk. Jeges fürdőn lehűtjük és 3,0 g nátrium-hidriddel (0,10 mmol, 80%-os ásványolajos szuszpenzió) kezeljük. Addig keverjük, amíg oldatot nem kapunk és 35,3 g (0,100 mmol) N-(t-butoxi-karbonil)-3,4-(dibrómmetil)-pirrolt adunk hozzá.

30 percig keverjük az elegyet, majd további 3,0 g (0,10 mol) nátrium-hidridet adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük a reakcióelegyet, szűrési segédanyagon átszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 5,5-(dietoxi-karbonil)-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrolt kapunk.

21,3 g (60,6 mmol) 5,5-(dietoxi-karbonil)-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrolt 140 ml dimetil-szulfoxidban feloldunk. 14 ml vizet és 7,0 g (0,16 mol) lítium-kloridot adunk hozzá, majd visszafolyató hűtő alatt 4 órán át forraljuk, lehűtjük és 150 ml víz, valamint 2 x 150 ml metilén-klorid között megosztjuk. A szerves fázist 150 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szilikagélen átengedve 5-(etoxi-karbonil)-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrolt kapunk.

9,5 g (34,1 mmol) 5-(etoxi-karbonil)-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrolt 950 ml 95%-os etanolban és 75 ml vízben feloldunk. 9,5 g (0,17 mmol) kálium-hidroxidot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük. Ezt követően 150 ml víz és 2 x 150 ml etil-éter között megosztjuk. A vizes fázist sósav hozzáadásával pH = 1 értékre savanyítjuk. 2 x 150 ml metilén-kloriddal extraháljuk az elegyet, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatva 5-(karboxi)-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrolt kapunk.

5,9 g (23,5 mmol) fenti 5-(karboxi)-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrolt 60 ml metanolban feloldunk és 5,8 ml (47 mmol) dimetoxi-propánnal, valamint 0,8 ml

kénsavval kezeljük. Szobahőmérsékleten 1 napon át keverjük az elegyet, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, 75 ml metilén-kloriddal meghigítjuk és 35 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. A vizes fázist 30 ml metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 30 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatva és a maradékot szilikagélen átengedve 5-(metoxi-karbonil)-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrolt kapunk.

3,0 g (19 mmol) 4-metoxi-benzil-tiolt 20 ml 2,5N vizes oldat) nátrium-hidroxidban és 10 ml metanolban elkeverünk. 1,5 ml telített vizes réz-szulfát oldatot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, levegőt fúvatva át az elegy felett. Szűrjük, a szilárd anyagot vízzel mossuk és szárítás után 2,71 g (91%) 4-metoxi-benzil-diszulfidot kapunk világossárga por formájában.

4,2 ml lítium-hexametil-diszilazánt (4,2 mol, 1,0 molos tetrahydrofurános oldat) -78°C -ra lehűtünk és 941 mg (3,55 mmol) 5-(metoxi-karbonil)-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrol 5 ml tetrahydrofurános oldatával kezeljük. 1 óra hosszat keverjük, majd 0,93 ml (5,3 mmol) hexametil-foszforamidot adunk hozzá és 5 percig keverjük az elegyet. Ezután 1,6 g (5,2 mmol) 4-metoxi-benzil-diszulfidot adunk hozzá 10 ml tetrahydrofuránban. 5 órán át keverjük -78°C hőmérsékleten és ammónium-klorid oldat hozzáadásával lefojtjuk a reakciót. 75 ml etil-acetát és 30 ml telített nátrium-klorid oldat között megosztjuk az elegyet, nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és szilikagéles kromatográfiával

való tisztítás után 5-(metoxi-karbonil)-2-(t-butoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrolt kapunk.

1,43 g (3,55 mmol) 5-(metoxi-karbonil)-2-(t-butoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrolt 25 ml 95%-os etanol, 12 ml víz és 15 ml tetrahidrofurán elegyében feloldunk. Ezt követően 1,3 g (23 mmol) kálium-hidroxiddal kezeljük és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután szűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd 125 ml víz és 75 ml éter között megosztjuk. A vizes fázist elkülönítjük és hideg koncentrált sósav hozzáadásával megsavanyítjuk. Ezután 75 ml metilén-kloriddal extrahálunk, nátrium-szulfát felett szárítunk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után 5-(karboxi)-2-(t-butoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrolt kapunk.

136 mg (0,59 mmol) $[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]$ -7-(amino)-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-4-t-butoxi-karbonil-[1,4]-azazino[3,4-a][2]-benzazepint és 170 mg (0,886 mmol) EDC-t 5 ml tetrahidrofuránban feloldunk. 0,74 mmol 5-(karboxi)-2-(t-butoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrollal kezeljük, szobahőmérsékleten, argon atmoszférában 20 órán át keverjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 30 ml etil-acetátban feloldjuk és 15 ml 5%-os kénsavval, majd 15 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk. Ezt követően nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

A reakcióvázlat, b lépés: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]-7-[(5-tio-5-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrol)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a][2]-benzazepin

0,38 mmol {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[(5-(4-metoxi-benzil-tio)-5-oxo-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]-pirrol)-metil-amino]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-4-t-(butoxi-karbonil)-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepint 6 ml metilén-kloridban feloldunk és 0°C-ra lehűtjük. Ezt követően 3 ml trifluor-ecetsavval, 0,42 ml (3,8 mmol) anizollal és 155 mg (0,49 mmol) higany-acetáttal kezeljük, 0°C-on 3 órán át keverjük, majd hidrogén-szulfid gázt buborékoltatunk át az oldaton 15 percig. Szűrjük és metilén-kloriddal mossuk. A szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

10. példa

[6 α (R^{*}),11b β]-6-[(S)-(5-tio-5-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrol)-metil-amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahidro-5-oxo-pirrolo-[2,1-a][2]benzazepin

C reakcióvázlat, a lépés: (R^{*},R^{*})-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3-trihidro-2-pirrol

0,209 mol 4-bróm-1-butént és 16,8 g (0,257 mol) kálium-cianidot 85 ml etilén-glikolban összekeverünk és 100°C-ra melegítjük 2 órán át. Ezt követően lehűtjük, 100 ml vízzel meghegítjük és 100 ml etil-éterrel extraháljuk. Ezután 35 ml telített



nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és desztillálva 4-pentenil-nitrilt kapunk.

6,5 g (0,17 mol) lítium-aluminium-hidridet 350 ml etil-éterben szuszpendálunk és cseppenként 30 perc alatt 0,171 mol 4-pentenil-nitrilt adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük az elegyet, majd jeges fürdőn lehűtjük és igen lassan 6,8 ml vizet, majd 5,2 ml 20%-os nátrium-hidroxid oldatot, majd 24 ml vizet adunk hozzá. Az éteres fázist dekantáljuk és a fehér sötét étterrel mossuk. Az éteres fázisokat egyesítjük és ledesztillálva 4-pentén-amint kapunk.

0,88 g (8,9 mmol) 4-pentenil-amint 50 ml metilén-kloridban feloldunk és először 2,95 g (10,0 mmol) N-ftaloil-(S)-fenilalaninnal, majd 2,47 g (10,0 mmol) EEDQ-val kezeljük és szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot 75 ml etil-acetátban feloldjuk és 25 ml 5%-os kénsavval, majd 25 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, végül 25 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Ezt követően nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és kromatográfiás után tisztítás után 2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-3-fenil-propil-4-pentenil-amidot kapunk.

3,19 mmol fenti 2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-3-fenil-propil-4-pentenil-amidot 40 ml metilén-kloridban és 4 ml metanolban feloldunk, -78°C-ra hűtjük és nitrogén atmoszférába helyezzük. Ezt követően ózonnal kezeljük, amíg egy kék szín állandó nem marad, majd 20 percig nitrogén átáramoltatásával gázmentesítjük és 0,2 ml piridint adunk hozzá. 4 ml dimetil-szulfid hozzáadásával lefojtjuk a reakciót és 1 éjszakán át

szobahőmérsékleten keverjük az elegyet. 75 ml metilén-kloriddal meghígítjuk és 40 ml 5%-os kénsavval, majd 40 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát) 2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-3-fenil-propionil-4-oxo-butyl-amidot kapunk.

0,404 mmol 2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-3-fenil-propionil-4-oxo-butyl-amidot 7 ml vízmentes metilén-kloridban feloldunk és 0,04 ml (0,5 mmol) trifluor-ecetsavval kezeljük. Szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd 25 ml metilén-klorid és 15 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát között megosztjuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban bepároljuk és kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

C reakcióvázlat, b lépés: [6 α (R^{*}),11b β]-6-[(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-3,5,6,7,11b-heptahidro-5-oxo-pirrolo-[2,1-a][2]benzazepin

1,73 mmol (R^{*},R^{*})-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,2,3-trihidro-2-pirrolt 14 ml metilén-kloridban feloldunk és cseppenként 7 ml trifluor-metánszulfonsavhoz adjuk. Szobahőmérsékleten 4,5 órán át keverjük az elegyet, jéges fürdőn lehűtjük és 3 ml víz hozzáadásával lefojtjuk a reakciót. Ezt követően az elegyet 100 ml etil-acetát és 30 ml víz között megosztjuk, a szerves fázist elkülönítjük és 30 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban bepároljuk és kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

C reakcióvázlat, c lépés: [6 α (R^{*}), 11b β]-6-[(S)-(1,3-aminol)-3,5,6,7,11b-heptahidro-5-oxo-pirrolo-[2,1-a][2]benzazepin

1,86 mmol [6 α (R^{*}), 11b β]-6-[(S)-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoidol-2-il)]-3,5,6,7,11b-heptahidro-5-oxo-pirrolo-[2,1-a][2]benzazepint 15 ml metanolban feloldunk és 4,6 ml hidrazin-hidráttal (1,0 molos metanolos oldat, 4,6 mmol) kezeljük. Ezt követően 2,5 napig keverjük szobahőmérsékleten, átszűrjük és kondenzáljuk. Ezután újra átszűrjük filter segédanyag és magnézium-szulfát keverékén, majd az oldószert vákuumban bepárolva megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

A reakcióvázlat, a lépés: [6 α (R^{*}), 11b β]-6-[(S)-(5-(4-metoxi-benzil-tio)-5-oxo-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrol)-metil-amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahidro-5-oxo-pirrolo-[2,1-a][2]benzazepin

329 mg (0,845 mmol) 5-(karboxi)-2-(t-butoxi-karbonil)-5-(4-metoxi-benzil-tio)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrolt 6 ml metilén-kloridban feloldunk, metanolos fürdőn lehűtjük és 0,94 ml (11 mmol) oxalil-kloriddal kezeljük. Ezután 1,5 óra hosszat keverjük, az oldószert vákuumban 0-5°C hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 3 ml metilén-kloriddal hígítjuk és 0,565 mmol [6 α (R^{*})-11b β]-6-[(S)-amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahidro-5-oxo-pirrolo[2,1-a][2]benzazepin 6 ml metilén-kloridos oldatát adjuk hozzá. Ezután 68 μ l piridint (0,85 mmol) adunk az elegyhez és 2 órán át keverjük. 60 ml etil-acetáttal meghígítjuk és 30 ml 1N sósavval mossuk, majd 2 x 30 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal folytatjuk a mosást, végül az elegyet magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban bepároljuk és szilikagéles kromatografálás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.



A reakcióvázlat, b lépés: [6 α (R^{*}), 11b β]-6-[(S)-(5-tio-5-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrol)-metil-amino]-1,2,3-5,6,7,11b-heptahidro-5-oxo-pirrolo-[2,1-a][2]benzazepin

105 mg (0,163 mmol) [6 α (R^{*}), 11b β]-6-[(S)-(5-(4-metoxi-benzil-tio)-5-oxo-2-(t-butoxi-karbonil)-2,4,5,6-tetrahidro-ciklopenta[c]pirrol)-metil-amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahidro-5-oxo-pirrolo-[2,1-a][2]benzazepint 3 ml metilén-kloridban feloldunk és 0°C-ra hűtjük. Ezután az elegyet 1,5 ml trifluor-ecetsavval, 0,19 ml (1,7 mmol) anizollal és 65 mg (0,2 mmol) higany-acetáttal kezeljük. 0°C-on 3 órán át keverjük, majd 10 percen át hidrogén-szulfid gázt buborékoltatunk át az oldaton. Ezt követően szűrjük és metilén-kloriddal mossuk. A szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

11. példa

{4S-[4 α , 7 α (R^{*}), 12b β]}-7-[(2-tio-1-oxo-2-metil)-2-propil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]-benzazepin

14 ml (0,10 mmol) 4-metoxi-benzil-tiolt 150 ml vízmentes dimetil-formamidban feloldunk, nitrogén átáramoltatással gázmentesítjük. Ezután 20 ml (0,115 mol) diizopropil-etil-amint adunk hozzá, majd 11,1 ml (0,10 mol) etil-bróm-acetáttal kezeljük. A reakcióelegyet hideg vizes hűtőfürdőbe helyezzük és szobahőmérsékleten 64 órán át keverjük. Ezt követően 300 ml víz és 250 ml éter között megosztjuk az elegyet, majd a vizes fázist elkülönítjük és 250 ml éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat

egyesítjük, 2 x 150 ml vízzel mossuk és az egyesített vizes fázisokat 125 ml éterrel extraháljuk. Ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát 6:1 arányú elegye) 22 g (92%) 1-(etoxi-karbonil)-1-(4-metoxi-benzil-tio)-metánt kapunk, sárga olaj formájában.

4,2 ml lítium-hexametil-diszilazánt (1,0 molos tetrahydrofurános oldat, 4,2 mmol) 9 ml tetrahydrofuránban feloldunk és -78°C-ra hűtjük. Az elegyet ezt követően 1,0 g (4,2 mmol) 1-(etoxi-karbonil)-1-(4-metoxi-benzil-tio)-metán 4 ml tetrahydrofuránban készült oldatával kezeljük. 45 percig keverjük az elegyet majd 0,26 ml (4,2 mmol) metil-jodidot adunk hozzá és további 3 órán át keverjük. Ezt követően további 4,2 ml lítium-hexametil-diszilazánt (1,0 molos tetrahydrofurános oldat, 4,2 mmol) adunk hozzá és 30 percig keverjük az elegyet, majd 0,3 ml (4,8 mmol) metil-jodidot adunk hozzá. Szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük az elegyet, majd 30 ml telített ammónium-klorid és 50 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát 5:1 arányú elegye) 1,05 g (93,8%) 2-(etoxi-karbonil)-2-(4-metoxi-benzil-tio)-propánt kapunk világossárga olaj formájában.

1,05 g (3,91 mmol) 2-(etoxi-karbonil)-2-(4-metoxi-benzil-tio)-propánt 18 ml 95%-os etanol, 9 ml víz és 10 ml tetrahydrofurán keverékében feloldunk. 1,4 g (25 mmol) kálium-hidroxidot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd a keverést 55°C hőmérsékleten 1 órán át folytatjuk. Az oldószert

vákuumban bepároljuk és 50 ml víz, valamint 50 ml éter között megosztjuk. Az elegy pH értékét koncentrált sósav hozzáadásával pH = 1 értékre állítjuk és 50 ml metilén-kloriddal extrahálunk. Végül az elegyet nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepárolva 763 mg 2-(karboxi)-2-(4-metoxi-benzil-tio)-propánt kapunk sárgásbarna szilárd anyag formájában.

175 mg {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint, 101 mg (0,41 mmol) EEDQ-t és 96 mg (0,40 mmol) 2-(karboxi)-2-(4-metoxi-benzil-tio)-propánt 5 ml metilén-kloridban feloldunk. Szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük az elegyet és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 30 ml etil-acetátban feloldjuk és 15 ml 5%-os kénsavval, majd 15 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk. Ezt követően nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(2-(4-metoxi-benzil-tio)-1-oxo-2-metil)-2-propil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint kapunk.

260 mg {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(2-(4-metoxi-benzil-tio)-1-oxo-2-metil)-2-propil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint 5 ml metilén-kloridban feloldunk és 0°C-ra hűtjük. Ezt követően 0,43 ml (4,0 mmol) anizollal, 150 mg (0,50 mmol) higany-acetáttal, majd 2,5 ml trifluor-ecetsavval kezeljük. Az elegyet 3 órán át keverjük, majd hidrogén-szulfid gázt buborékoltatunk át az oldaton 10 percen át. Ezután szűrjük és metilén-kloriddal meghigítjuk, majd a szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. Szilikagéles kromatográfiás tisztítás után

megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

12. példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(4-tio-4-oxo-piperidin)-metil-
-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]-
benzazepin

A reakcióvázlat, a lépés: {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(4-(4-
metoxi-benzil-tio)-4-oxo-1-(t-butoxi-karbonil)-piperidin)-
-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-
-a][2]benzazepin

14,14 g (64,8 mmol) t-butyl-dikarbonátot 600 ml metilén-
-kloridban feloldunk és 10 ml (64,8 mmol) etil-izonipekotinsavat
adunk hozzá. 1 órán át keverjük az elegyet és az oldószert
vákuumban elpárologtatva 17,5 g (99%) 1-t-butoxi-karbonil-izo-
nipekotinsav etilésztert kapunk világossárga olaj formájában.

4 g (15,546 mmol) fenti fegyületet adunk cseppenként 27,96
mmol lítium-diizopropil-amid tetrahidrofurános oldatához
-78°C-on. Ezután az elegyet -25°C-ra felmelegítjük és 8,56 g
(27,96 mmol) 4-metoxi-benzil-diszulfid 15 ml tetrahidrofuránban
készült oldatát adjuk hozzá. Szobahőmérsékleten 1 órán át kever-
jük az elegyet, 200 ml etil-acetáttal meghigítjuk 2 x 100 ml 10%-
os sósavval, majd 100 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldat-
tal mossuk. Ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldó-
szert vákuumban elpárologtatjuk. Szilikagéles kromatográfiával
való tisztítás után (eluens: etil-acetát/hexán 1:9 arányú elegye)
4-(etoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-benzil-tio)-1-(t-butoxi-karbonil)-
-piperidint kapunk.

3 g (7,5 mmol) 4-(etoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-benzil-tio)-1-(t-butoxi-karbonil)-piperidint 35 ml metanol, 35 ml tetrahidrofurán és 17 ml víz elegyében feloldunk. 2,2 g (0,053 mol lítium-hidroxid-monohidrátot adunk hozzá és 45-60°C-ra melegítjük 5 órán át. Ezt követően lehítjük, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot 200 ml víz, valamint 200 ml éter között megosztjuk. A vizes fázist elkülönítjük, pH = 1 értékre savanyítjuk és 200 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát 9:1 arányú elegye) 0,5 g (18%) 4-(karboxi)-4-(4-metoxi-benzil-tio)-1-(t-butoxi-karbonil)-piperidint kapunk fehéres szilárd anyag formájában.

0,4 g (1,048 mmol) 4-(karboxi)-4-(4-metoxi-benzil-tio)-1-(t-butoxi-karbonil)-piperidint, 0,302 g (1,57 mmol) EEDC-t és 10 ml tetrahidrofuránt összekeverünk. Ezt követően 0,242 g (1,48 mmol) $[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]$ -7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepinnel kezeljük és szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük az elegyet. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot 60 ml etil-acetátban felvesszük, 5%-os kén-savval, telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal és 30 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és szilikagéles kromatográfiával való tisztítás után (eluens: hexán/etil-acetát 3:2 arányú elegye, majd hexán/etil-acetát 1:1 arányú elegye) megkapjuk a 320 mg (52%) cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában.

A reakcióvázlat, b és c lépések: {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-
-[(4-tio-4-oxo-piperidin)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-
-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin, trifluor-
-acetát só

320 mg (0,54 mmol) {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[(4-(4-metoxi-
-benzil-tio)-4-oxo-1-(t-butoxi-karbonil)-piperidin)-metil-amino]-
-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint,
0,58 ml (5,34 mmol) anizolt, 214 mg (0,67 mmol) higany-acetátot
és 10 ml metilén-kloridot összekeverünk. Jeges fürdőn lehűtjük és
3,5 ml trifluor-ecetsavval kezeljük. 3,5 óra múlva hidrogén-
-szulfid gázt buborékoltatunk át az elegyen 10 percen át, szűrjük
és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kétszer tri-
turáljuk hexánnal, metilén-kloridot adunk hozzá és szűrjük. Az
oldószert vákuumban elpárologtatva széntetrakloridot adunk a
maradékhoz, a trifluor-ecetsav feleslegének eltávolítása céljá-
ból. A maradékot minimális mennyiségű metilén-kloridban fel-
oldjuk és erőteljesen kevert hexánba öntjük. A csapadékot
vákuumszűréssel összegyűjtjük és szilikagéles kromatográfiás
tisztítás után (eluens: metilén-klorid/metanol/ammónium-hidroxid
9:1:0,1 arányú elegye) {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[(4-tio-4-oxo-(t-
-butoxi-karbonil)-piperidin)-metil-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-okta-
hidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint kapunk. Ezt feloldjuk 5
ml metilén-kloridban és 0,05 ml (0,669 mmol) trifluor-ecetsavat
adva hozzá szűrés után 0,141 mg (54%) cím szerinti vegyületet
kapunk.

A találmány oltalmi körébe tartozik az eljárás enkefalináz gátlására olyan páciensek esetében, akiknek erre szükségük van, oly módon, hogy a páciensnek valamilyen (I) általános képletű vegyület hatékony enkefalináz gátló mennyiségét beadjuk.

A páciens kifejezés melegvérű állatokat és emlősöket jelent, így egereket, patkányokat, stb., valamint az embert is. Az enkefalináz gátló kezelést igénylő páciensek olyan betegeket jelentenek, akik akut vagy krónikus fájdalomtól szenvednek és kezelésükhöz endorfin vagy enkefalin-mediált analgetikus hatásra van szükség. Emellett olyan pácienseknek van szükségük enkefalináz gátló kezelésre, akiknek a betegségét a folyadék, illetve elektrolitháztartás, vérnyomás, belső szemnyomás, renin vagy aldoszteron homeosztázis rendellenessége jellemez: ilyen betegségek például a magas vérnyomás, hiperaldoszteronémia, szívnyagyobbodás, vesebetegségek, glaukoma és pangásos szívelégtelenség. Ilyen esetekben a pácienseknek ANP-mediált diuretikus, nátriuretikus, hipotenzív, hiperaldoszteronémikus hatásra van szükségük. Az enkefalináz-gátlás endorfin- vagy enkefalin-mediált fájdalomcsillapító hatást eredményez az endorfinok és enkefalinok metabolikus lebólásának gátlása következtében. Az enkefalináz gátlás egy ANP-mediált diuretikus, nátriuretikus, hipotenzív és hipoaldoszteronémikus hatást eredményez az ANP metabolikus lebólásának gátlása következtében. Az enkefalináz gátlás a bradykinin endogén szintekre is hatással van.

A fentieken kívül egy páciensnek akkor van szüksége enkefalináz gátlásban megnyilvánuló kezelésre, amikor a betegnek valamilyen antidepresszív hatásra vagy valamilyen opiátos vagy

morfinos kezeléssel kapcsolatos elvonási tünetek csillapítására van szüksége.

An enkefalináz gátlás szükségességének megállapítása a szakember feladata, amikor is klinikai tesztek, fizikai vizsgálatok és az anamnézis segítségével állapítható meg a pontos körkép.

Az (I) általános képletű vegyületek hatásos enkefalináz gátló mennyisége olyan mennyiség, amely hatásos enkefalináz gátló mennyiség, és így gátolja a természetben előforduló keringésszabályozó peptidek, az endorfinok - beleértve az enkefalinokat és az ANP-t - metabolikus lebomlását. A hatásos kezeléshez tartozik a profilaktikus kezelés is, erre például operáció előtt lehet szükség, amikor a páciensnek operáció után akut vagy krónikus fájdalmat kell elszenvednie.

A hatásos enkefalináz gátló dózis meghatározása a szakember feladata és ismert módszerekkel könnyen végrehajtható. A megfelelő dózis meghatározásánál azonban számos faktort, így a páciens faját, életkorát, méretét, általános egészségi állapotát, a pontos betegséget, ennek a betegségnek komolyságát, a szervezetnek a gyógyszeres kezelésre adott válaszát, a kezelésre kiválasztott vegyületet, a beadás módját, a beadott készítmény biológiai hasznosulását, a kiválasztott dózistartományt, valamint az esetlegesen egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógykezelést figyelembe kell venni.

Valamely (I) általános képletű vegyület hatásos enkefalináz gátló mennyisége általában körülbelül 0,01 mg/testsúlykg/nap és körülbelül 20 mg/kg/nap között változhat. Előnyös napi dózis a körülbelül 0,1 mg/kg és körülbelül 10 mg/kg közötti mennyiség.

Az (I) általános képletű vegyületek orális és parenterális úton egyaránt beadhatók. Így például a vegyületek beadhatók orálisan, szubkután, intramuszkulárisan, intravénásan, transzdermálisan, intranazálisan, rektálisan, stb. Általában előnyös az orális beadási mód. A megfelelő beadási mód meghatározása a szakember feladata, a kezelést meghatározó faktorok figyelembevételével.

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyszerkészítmények formájában adhatjuk be, amelyeket az (I) általános képletű hatóanyag és a gyógyszeriparban szokásosan alkalmazható hordozó és/vagy adalékanyagok kombinálásával állíthatjuk elő: a vegyületeket és azok arányát a szakember határozza meg, a szokásos gyakorlatnak megfelelően.

A találmány oltalmi körébe tartoznak az (I) általános képletű hatóanyagot egy vagy több inert hordozóanyag mellett tartalmazó kompozíciók is. Ezek a készítmények például mint mérési standardok vagy gyógyászati készítmények alkalmazhatók. Valamely (I) általános képletű vegyület mérhető mennyisége az a mennyiség, amely konvencionális mérési módszerekkel egyszerűen mérhető. Ez a mennyiség általában körülbelül 0,001 tömeg% és körülbelül 75 tömeg% közötti. Inert hordozóanyagként bármilyen vegyület alkalmazható, amely nem bontja le az (I) általános képletű hatóanyagot vagy nem lép vele reakcióba. Megfelelő inert hordozóanyagok például a következők: víz, a HPLC analízisben általánosan használt vizes pufferek, szerves oldószerek, így acetonitril, etil-acetát, hexán, stb.

Az (I) általános képletű hatóanyagot valamilyen szokásos hordozó és/vagy segédanyag mellett tartalmazó gyógyszerkészítményeket ismert módon állítjuk elő. A hordozóanyag lehet szilárd, félszilárd vagy folyékony anyag, ezek általában az irodalomban jól ismert vegyületek. A gyógyszerkészítmények orális vagy parenterális úton történő beadásra készülhetnek és a pácienseknek tabletta, kapszula, kúp, oldat, szuszpenzió, stb. formában adhatók be.

A gyógyszerkészítmények orálisan valamilyen megfelelő inert higítóanyag vagy valamilyen ehető hordozóanyag segítségével elkészítve adhatjuk be. Az orális készítmények lehetnek zselatinkapszulák, tabletták, elixírek, szuszpenziók, szirupok, ostyák, rágógumik, stb. Ezek a készítmények legalább 4 tömeg% hatóanyagot kell tartalmazzanak, ez a mennyiség azonban 4 és körülbelül 70 tömeg% között változhat. A készítményekben a hatóanyag mennyisége olyan, hogy beadásra kész egységdózis forma jöjjön létre.

A tabletták, pirulák, kapszulák, stb. még egyéb adalékanyagokat is tartalmazhatnak, ezek az alábbiak lehetnek: kötőanyagok, ilyen a mikrokristályos cellulóz, tragantmézga vagy zselatin; töltőanyagok, így keményítő vagy laktóz; szétesést elősegítő anyagok, így alginsav, Primogel, kukoricakeményítő, stb.; lubrikánsok, így magnézium-stearát vagy Sterodex; sűrítők, így kolloid, szilícium-dioxid; édesítőszer, így szacharóz vagy szacharin; ízesítőszer, így borsmenta, metil-szalicilát vagy narancs-aroma. Ha az egységdózis forma kapszula, a fenti anyagokon kívül tartalmazhat még valamilyen folyékony hordozóanyagot, így polietilén-glikolt vagy valamilyen zsírsav olajat.

Az egyéb egységdózis formák olyan egyéb anyagokat is tartalmazhatnak, amelyek a készítmény fizikai formáját módosítják, például ilyenek lehetnek a bevonatok. A tablettákat vagy pirulákat ennek megfelelően cukorral, sellakkal vagy más enterális bevonóanyaggal vonhatjuk be. A szirupok a hatóanyagon kívül tartalmazhatnak édesítőszerként szacharózt, valamint konserzávószerket, festékeket, színezőanyagokat és ízesítőszereket. A készítményekben használt anyagok gyógyászatilag tiszták és nem-toxikusak kell legyenek.

Parenterális beadás céljára készült készítmények esetén az (I) általános képletű vegyületekből szolúció vagy szuszpenzió formájában készíthetünk gyógyszerkészítményeket. Ezek a készítmények legalább 0,1 tömeg% hatóanyagot kell tartalmazzanak, ez a mennyiség azonban 0,1 és körülbelül 50 tömeg% között változhat. A hatóanyag mennyisége az ilyen készítményekben annyi, hogy beadáskor megfelelő dózist kapjunk.

Az oldatok vagy szuszpenziók szintén tartalmazhatnak egyéb segédanyagokat, amelyek a következők lehetnek: steril hígítóanyagok, így injekciós készítményekben használatos olajok, polietilén-glikolok, glicerín, polipropilén-glikol vagy más szintetikus oldószerek; antibakteriális szerek, így benzil alkohol vagy metil-paraben; antioxidánsok, így aszkorbinsav vagy nátrium-hidrogénszulfid; kelátképző szerek, így etilén-diamin-tetraecetsav; pufferek, így acetátok, citrátok vagy foszfátok, valamint a tonicitás beállítására szolgáló szerek, így nátrium-klorid vagy dextróz. A parenterális készítmények ampullákba, fecskendőbe vagy több dózisú műanyag vagy üveg fiolákba tölthető készítmények lehetnek.

A találmány oltalmi körébe tartozó vegyületek közül előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol B_1 jelentése hidrogénatom vagy alkoxicsoport. Előnyös (I) általános képletű vegyületek továbbá azok, ahol Q jelentése (c) általános képletű csoport, $n = 0$ és R_1 jelentése hidrogénatom vagy acetyl csoport.

A gyógyszerkészítményként való felhasználás szempontjából az alábbi (I) általános képletű vegyületek a legelőnyösebbek:

$\{4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]\}-7-[(2\text{-tio-2-oxo-indán})\text{-metil-amino}]-1,2,3\text{-}4,6,7,8,12b\text{-oktahidro-6-oxo-pirido}[2,1\text{-a}][2]\text{benzapepin};$

$\{4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]\}-7-[(2\text{-acetyl-tio-2-oxo-indán})\text{-metil-amino}]-1,2,3,4,6,7,8,12b\text{-oktahidro-6-oxo-pirido}[2,1\text{-a}][2]\text{benzapepin};$ és

$\{4S-[4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta]\}-7-[(4\text{-tio-4-oxo-piperidin})\text{-metil-amino}]-1,2,3,4,6,7,8,12b\text{-oktahidro-6-oxo-pirido}[2,1\text{-a}][2]\text{benzapepin}.$

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol

B_1 és B_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, $-OR_2$ általános képletű csoport, ahol R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport, ahol Ar jelentése adott esetben 1-3 metilén-dioxi-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, nitrocsoporttal, fluor- vagy klóratommal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport és Y jelentése vegyértékkötés vagy 1-4 szénatomos alkiléncsoport; vagy

B_1 és B_2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrű vagy metilén-dioxi csoport;

A jelentése vegyértékkötés, metiléncsoport, oxigénatom, kénatom, NR_4 vagy $NCOR_5$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport és R_5 jelentése $-CF_3$ vagy 1-10 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport;

R_1 jelentése hidrogénatom, acetylcs csoport, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ vagy benzoilcsoport;

n jelentése egész szám, melynek értéke 0-3; és

Q jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) csoport, ahol Z jelentése oxigénatom, NR_4 általános képletű csoport vagy kénatom és m jelentése egész szám, melynek értéke 1-5.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése $-CH_2-$ csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése oxigénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése kénatom.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése $\text{-NR}_4\text{-}$ csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{-C=R}_5 \\ | \\ \text{-N-} \end{array}$ csoport.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése vegyértékkötése.

8. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_1 jelentése hidrogénatom.

9. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_1 jelentése acetylcsoporth.

10. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_1 jelentése pivaloil-oxi-metil-csoport.

11. Az 1. igénypont szerinti $\{4\text{S-}[4\alpha, 7\alpha(\text{R}^*), 12\text{b}\beta]\}\text{-7-}[(2\text{-tio-2-oxo-indán})\text{-metil-amino}]\text{-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido}[2,1\text{-a}][2]\text{benzazepin}$.

12. Az 1. igénypont szerinti $\{4\text{S-}[4\alpha, 7\alpha(\text{R}^*), 12\text{b}\beta]\}\text{-7-}[(2\text{-acetyl-tio-2-oxo-indán})\text{-metil-amino}]\text{-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido}[2,1\text{-a}][2]\text{benzazepin}$.

13. Az 1. igénypont szerinti $\{4\text{S-}[4\alpha, 7\alpha(\text{R}^*), 12\text{b}\beta]\}\text{-7-}[(4\text{-tio-4-oxo-piperidin})\text{-metil-amino}]\text{-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido}[2,1\text{-a}][2]\text{benzazepin}$.

14. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerinti vegyület mérhető mennyiségét tartalmazza, valamilyen inert hordozó mellett.

15. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerinti vegyület immunszuppresszív szempontból hatásos mennyiségét tartalmazza egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható hordozó- vagy segédanyag mellett.

16. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület gyógyászatilag alkalmazható vegyületként való alkalmazása.

17. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása enkefalináz gátlásra.

18. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása akut vagy krónikus fájdalom kezelésére.

19. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása antihipotenzív szerként pangásos szívelégtelenség kezelésére.

20. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület antihipotenzív szerként való alkalmazása szív-hipertrófia kezelésére.

21. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása pangásos szívelégtelenség kezelésében.

22. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása szív-hipertrófia kezelésére.

23. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása diuretikumként.

24. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása adott esetben valamilyen gyógyászatilag alkalmazható hordozóval együtt hipertenzió, akut vagy krónikus fájdalom, pangásos szívelégtelenség, szív-hipertrófia kezelésére alkalmazható vagy

diuretikumként alkalmazható gyógyszerkészítmény előállításában.

25. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása adott esetben valamilyen gyógyászatilag alkalmazható hordozóval együtt enkefalináz inhibitor előállításában.

26. Eljárás valamely (I) általános képletű vegyület - ahol B_1 és B_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, $-OR_2$ általános képletű csoport, ahol R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport, ahol Ar jelentése adott esetben 1-3 metilén-dioxi-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, nitrocsoporttal, fluor- vagy klóratommal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport és Y jelentése vegyértékkötés vagy 1-4 szénatomos alkiléncsoport; vagy

B_1 és B_2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrű vagy metilén-dioxi csoport;

A jelentése vegyértékkötés, metiléncsoport, oxigénatom, kénatom vagy NR_4 általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport;

R_1 jelentése hidrogénatom;

n jelentése egész szám, melynek értéke 0-3; és

Q jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) csoport, ahol Z jelentése oxigénatom, NH csoport vagy kénatom és m jelentése egész szám, melynek értéke 1-5,

azzal jellemezve, hogy valamely (1') általános képletű vegyületet, ahol B_1 és B_2 jelentése a fentiekben megadott és A jelentése oxigénatom, kénatom, vegyértékkötés vagy $-N-Boc$ csoport, valamilyen (2) általános képletű vegyülettel, ahol Q és n jelen-

tése a fentiekben megadott és Pg jelentése valamilyen megfelelő védőcsoport, egy megfelelő kapcsolószerrel, majd egy megfelelő védőcsoport-eltávolító szerrel reagáltatunk.

27. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek - ahol B_1 és B_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-csoport, $-OR_2$ általános képletű csoport, ahol R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport, ahol Ar jelentése adott esetben 1-3 metilén-dioxi-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, nitrocsoporttal, fluor- vagy klóratommal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport és Y jelentése vegyértékkötés vagy 1-4 szénatomos alkiléncsoport; vagy

B_1 és B_2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrű vagy metilén-dioxi csoport;

A jelentése vegyértékkötés, metiléncsoport, oxigénatom, kénatom, NR_4 vagy $NCOR_5$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport és R_5 jelentése CF_3 vagy 1-10 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport;

R_1 jelentése $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ csoport;

n jelentése egész szám, melynek értéke 0-3; és

Q jelentése a), (b), (c), (d), (e), (f), vagy (g) csoport, ahol

Z jelentése oxigénatom, NR_4 vagy kénatom és m jelentése egész szám, melynek értéke 1-5,

azzal jellemezve, hogy valamilyen (I) általános képletű vegyületet, ahol B_1 , B_2 , Q , n és A jelentése a fentiekben megadott és R_1 jelentése hidrogénatom, klór-metil-pivaloáttal reagáltatunk valamilyen megfelelő bázis jelenlétében.

28. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására
- ahol

B_1 és B_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-csoport, $-OR_2$ általános képletű csoport, ahol R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport, ahol Ar jelentése adott esetben 1-3 metilén-dioxi-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, nitrocsoporttal, fluor- vagy klóratommal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport és Y jelentése vegyértékkötés vagy 1-4 szénatomos alkiléncsoport; vagy

B_1 és B_2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrű vagy metilén-dioxi csoport;

A jelentése vegyértékkötés, metiléncsoport, oxigénatom, kénatom, NR_4 vagy $NCOR_5$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport és R_5 jelentése CF_3 vagy 1-10 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport;

R_1 jelentése acetil- vagy benzoilcsoport;

n jelentése egész szám, melynek értéke 0-3; és

Q jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) csoport, ahol Z jelentése oxigénatom, NR_4 csoport vagy kénatom, m jelentése egész szám, melynek értéke 1-5,

azzal jellemezve, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet, ahol B_1 , B_2 , Q , n és A jelentése a fentiekben megadott és R_1 jelentése hidrogénatom, valamilyen megfelelő acilezőszerrel reagáltatunk bázis jelenlétében.

29. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására
- ahol

B_1 és B_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-csoport, $-OR_2$ általános képletű csoport, ahol R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport, ahol Ar jelentése adott esetben 1-3 metilén-dioxi-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, nitrocsoporttal, fluor- vagy klóratommal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport és Y jelentése vegyértékkötés vagy 1-4 szénatomos alkiléncsoport; vagy

B_1 és B_2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrű vagy metilén-dioxi csoport;

A jelentése NR_4 általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport;

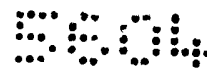
R_1 jelentése hidrogénatom, acetyl-, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ vagy benoilcsoport;

n jelentése egész szám, melynek értéke 0-3; és

Q jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) csoport, ahol Z jelentése oxigénatom, NR_4 általános képletű csoport vagy kénatom, m jelentése egész szám, melynek értéke 1-5,

azzal jellemezve, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet, ahol B_1 , B_2 , Q , n és R_1 jelentése a fentiekben megadott és A jelentése NH csoport, valamilyen $R_4(n-1)CHO$ képletű vegyülettel reagáltatunk - ahol R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport - egy megfelelő redukálószer jelenlétében.

30. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására - ahol



B_1 és B_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-csoport, $-OR_2$ általános képletű csoport, ahol R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport, ahol Ar jelentése adott esetben 1-3 metilén-dioxi-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, nitrocsoporttal, fluor- vagy klóratommal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport és Y jelentése vegyértékkötés vagy 1-4 szénatomos alkiléncsoport; vagy

B_1 és B_2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrű vagy metilén-dioxi csoport;

A jelentése $NCOR_5$ általános képletű csoport, ahol R_5 jelentése $-CF_3$ vagy 1-10 szénatomos alkil vagy $Ar-Y$ általános képletű csoport;

R_1 jelentése hidrogénatom, acetilcsoport, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ vagy benzoilcsoport;

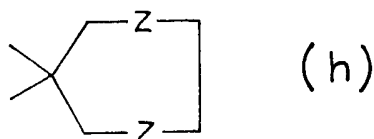
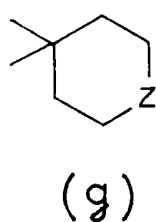
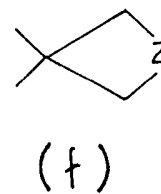
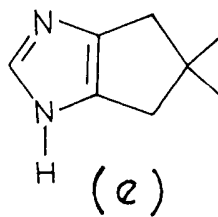
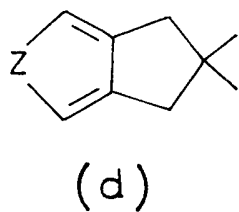
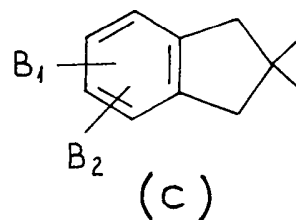
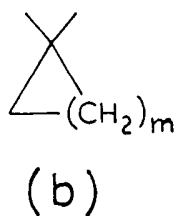
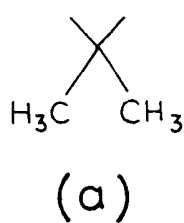
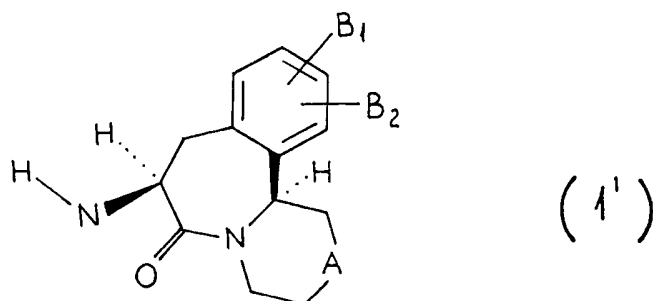
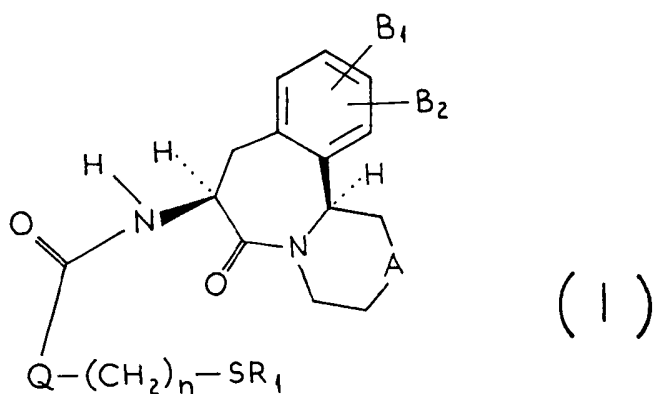
n jelentése egész szám, melynek értéke 0-3; és

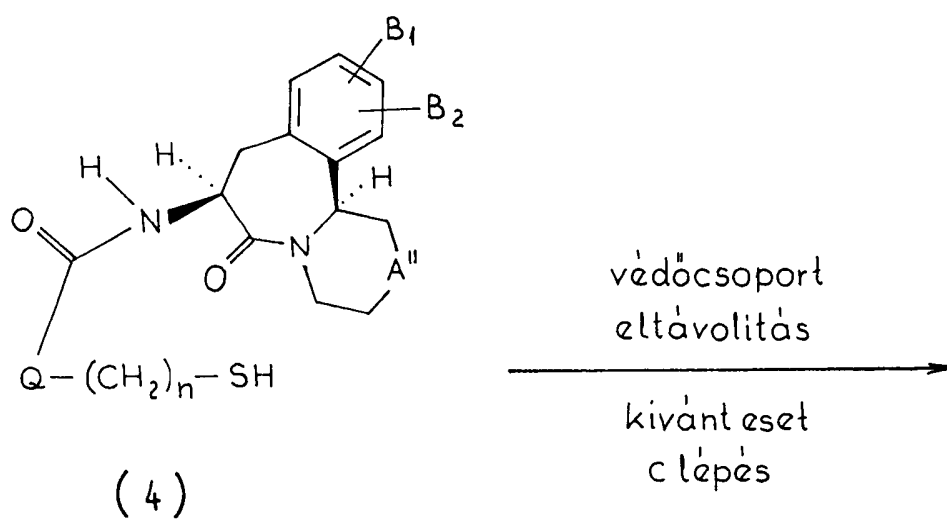
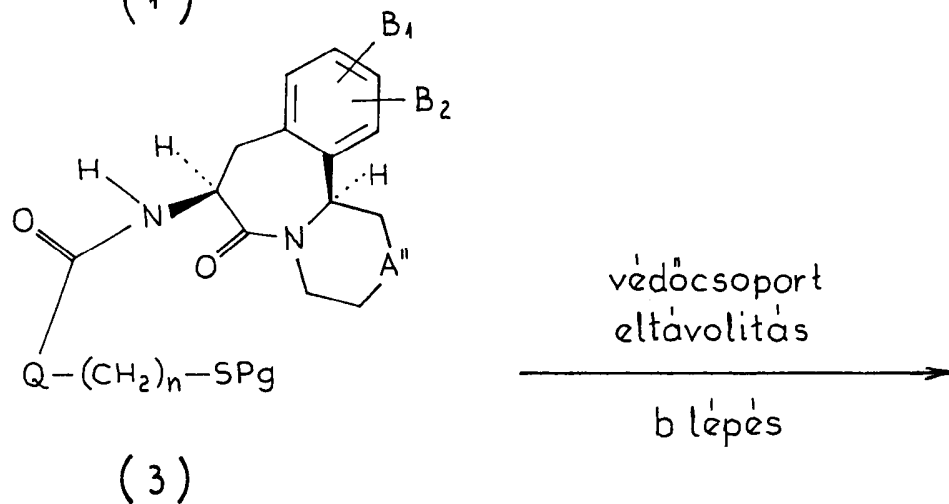
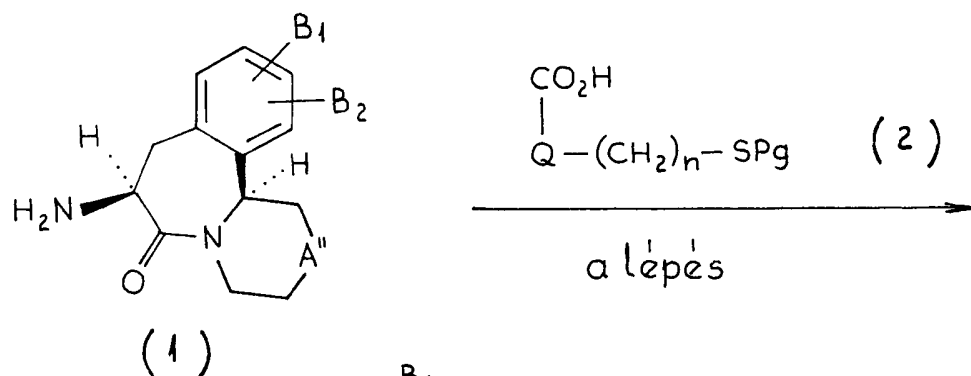
Q jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) csoport, ahol Z jelentése oxigénatom, NR_4 általános képletű csoport vagy kénatom, m jelentése egész szám, melynek értéke 1-5,

azzal jellemezve, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet, ahol B_1 , B_2 , Q , n és R_1 jelentése a fentiekben megadott és A jelentése NH csoport, valamilyen R_5COCl vagy $(R_5CO)_2-O$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R_5 jelentése a fentiekben megadott.

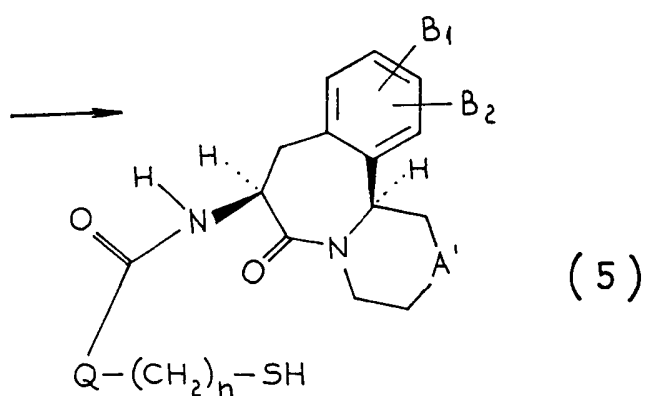
a meghatalmazott

Szabadalmi ügyvivő
az S.B.C. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-988; Fax: 34-24-323



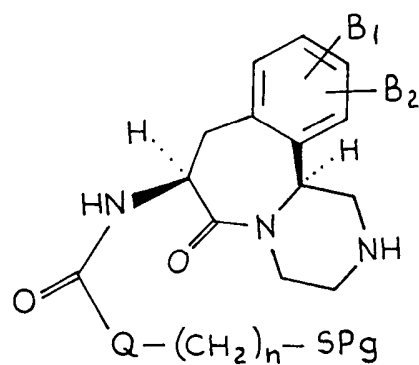
A reakcióvázlat

A reakcióvázlat (folytatás)



$A'' = -CH_2-, -O-, -S-, \text{ vagy } -N-Boc-$ vegyértékkötés

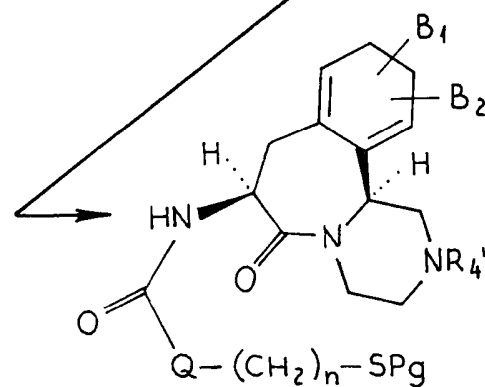
$A' = -NH-$

B reakcióvázlat

(8)

 $\text{R}_4'(\text{n}-1)\text{CHO}$ (9)

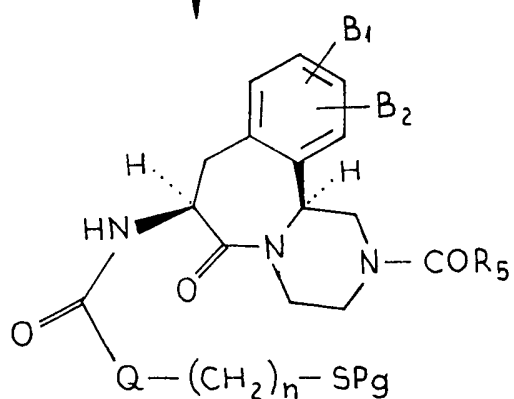
kivánt eset a lépés



(12)

kivánt
eset
b lépés $\text{R}_5\text{CO}-\text{Cl}$ (10)
vagy $(\text{R}_5\text{CO})_2-\text{O}$

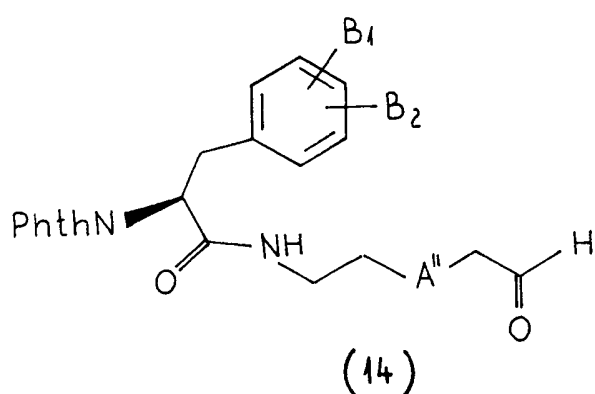
(11)



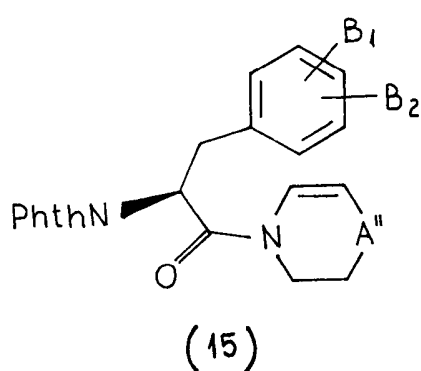
(13)

 $\text{R}_4' = \text{COCH}_3, \text{COPh}, -\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ vagy Pg

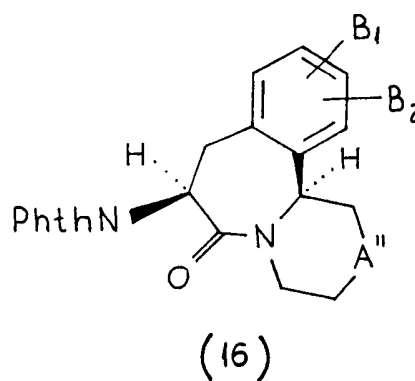
C reakcióvázlat



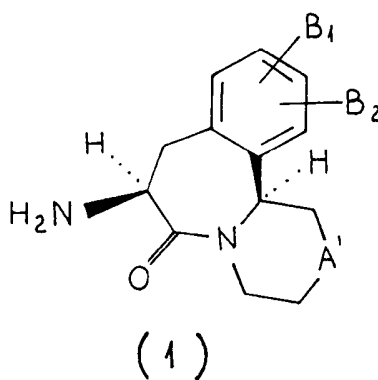
ciklizálás
a lépés



ciklizálás
b lépés



védcsoport
eltávolítás
c lépés



$A'' = -CH_2-, -O-, -S-,$ vegyértékkötés vagy $-NCOCF_3-$

$A' = -CH_2-, -O-, -S-,$ vegyértékkötés vagy $-N-Boc-$