

10 93/95

3409

60.708/PA

72330

K I V O N A T

*helyettesített benzazepin- és benzotiazepin-nyomorító és
csökkentő hatású és szelíd hatású új gyógyszertárhelyek*

(Benzazepinon-származékok)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

CIBA-GEIGY AG, BÁZEL, SVÁJC

A bejelentés napja: 1993. 12. 06.

Elsőbbsége: 1992. 12. 11. (3801/92-4),

SVÁJC

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/03426

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/13651

A találmány (I) általános képletű, helyettesített 3-amino-1-(aril-alkil)-benzazepin-2-on vegyületekre, a képletben

Ar jelentése arilcsoport,

X jelentése -O- vagy -S(O)_n- csoport, ebben

n értéke 0, 1 vagy 2;

X₁ jelentése 1-2 szénatomos alkilénecsoport vagy közvetlen vegyértékkötés;

R₁ jelentése hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, aril-(kevés szénatomos alkil)-csoport vagy acilcsoport;

R₂ jelentése kevés szénatomos alkilcsoport, hidroxil-(kevés szénatomos alkil)-csoport, (kevés szénatomos alkoxi)-

(kevés szénatomos alkil)-csoport, aril-(kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, aril-(kevés szénatomos alkil)-csoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport;

R₃ jelentése karboxilcsoport; (kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport; (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport; aril-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport; aril-oxi-karbonil-csoport, karbamoil-csoport; karbamoilcsoport, amely (i) hidroxil-, kevés szénatomos alkánszulfonil-, halogén-(kevés szénatomos alkánszulfonil)- vagy arilszulfonilcsoporttal, (ii) kevés szénatomos alkil-, kevés szénatomos alkenil-, kevés szénatomos alkinil-, fenil-(kevés szénatomos alkil)-csoporttal vagy (iii) kevés szénatomos alkilén- vagy (kevés szénatomos alkilén)-Z₁-(kevés szénatomos alkilén)-csoporttal helyettesített, ahol Z₁ jelentése O, S vagy NH; 5-tetrazolil-csoport; PO₂H₂; PO₃H₂ vagy SO₃H₂ csoport;

az A gyűrű illetve az aromás csoportok egymástól függetlenül helyettesíthetnek vagy egy szerves csoporttal helyettesítettek;

a vegyületek sójára, előállítására alkalmas eljárásra; alkalmazására, valamint gyógyászati készítményekre vonatkozóan, amelyek az (I) általános képletű vegyületet vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sóit tartalmazzák.

Handwritten note: A (I) általános képletű vegyület az A to B gyűrűk között, a gyűrűk között (I)

1693/95



60.708/PA

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

B

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Helye és sító # Benzazepinon-észter-tárgyelvény-származékai, előadás előállításukon és szerzői jogok védelme érdekében.

(Benzazepinon-származékok)

CIBA-GEIGY AG, BÁZEL, SVÁJC

Feltalálók: Dr. BÜHLMAYER, Peter, ARLESHEIM, SVÁJC
Dr. FURET, Pascal, THANN, FRANCIAORSZÁG

A bejelentés napja: 1993. 12. 06.

Elsőbbsége: 1992. 12. 11. (3801/92-4),
SVÁJC

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/03426

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/13651



A találmány (I) általános képletű, helyettesített 3-amino-1-(aril-alkil)-benzazepin-2-on vegyületekre, a képletben

Ar jelentése arilcsoport,

X jelentése -O- vagy -S(O)_n- csoport, ebben

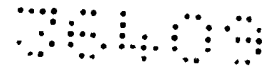
n értéke 0, 1 vagy 2;

X₁ jelentése 1-2 szénatomos alkiléncsoport vagy közvetlen vegyértékkötés;

R₁ jelentése hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, aril-(kevés szénatomos alkil)-csoport vagy acilcsoport;

R₂ jelentése kevés szénatomos alkilcsoport, hidroxil-(kevés szénatomos alkil)-csoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, aril-(kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, aril-(kevés szénatomos alkil)-csoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport;

R₃ jelentése karboxilcsoport; (kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport; (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport; aril-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport; aril-oxi-karbonil-csoport, karbamoil-csoport; karbamoilcsoport, amely (i) hidroxil-, kevés szénatomos alkánszulfonil-, halogén-(kevés szénatomos alkánszulfonil)- vagy arilszulfonilcsoporttal egyszeresen helyettesített, (ii) kevés szénatomos alkil-, kevés szénatomos alkenil-, kevés szénatomos alkinil-, fenil-(kevés szénatomos alkil)-csoporttal egyszeresen vagy egymástól függetlenül kétszeresen helyettesített, vagy (iii) kevés szénatomos alkilén- vagy (kevés szén-



atomos alkilén)-Z₁-(kevés szénatomos alkilén)-csoporttal kétszeresen helyettesített, ahol Z₁ jelentése O, S vagy NH; 5-tetrazolil-csoport; PO₂H₂; PO₃H₂ vagy SO₃H₂ csoport;

az A gyűrű illetve az aromás csoportok egymástól függetlenül helyettesíthetetlenek vagy a kevés szénatomos alkilcsoport, aril-(kevés szénatomos alkil)-csoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, kevés szénatomos alkoxicssoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, aril-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-, aril-(kevés szénatomos alkil)- vagy arilcsoporttal egyszeresen vagy egymástól függetlenül kétszeresen helyettesített vagy kevés szénatomos alkiléncsoporttal vagy (kevés szénatomos alkilén)-oxi-(kevés szénatomos alkilén)-csoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoport közül választott helyettesítővel egyszeresen vagy többszörösen helyettesítettek;

a vegyületek sójára, előállítására alkalmas eljárásra; alkalmazására, valamint gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek az (I) általános képletű vegyületet vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sóit tartalmazzák.

Az irodalomban az angiotenzin(II) esetében két receptor altípust (AT₁ és AT₂) írják le, amelyek abban különböznek egymástól, hogy a szintetikus angiotenzin-II-analógokkal szemben eltérő az affinitásuk.



AT₂-receptorokat a test különféle szöveteiben azonosították. Az erre vonatkozó irodalomban leírták, hogy az ilyen receptorok például a neuronális daganatsejtekben, a transzformált idegsejtekben, a központi idegrendszer különféle területein, a szívben és az artériákban, a női reprodukciós szervekben, így a méhben és petefészekben, a mellékvesében és a hasnyálmirigyben, valamint a gyógyuló bőrben fejeződnek ki.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek a Whitebread és munkatársai által a Biochem. Biophys. Res. Comm. 1989; 163, 184-191 irodalmi helyen leírt modellben az angiotenzin-II-AT₂-receptorral szemben szelektív kötődést mutattak. A találmány szerinti vegyületek ezen kötődési tulajdonságait 50 µmol/l alatti koncentráció esetén mutattuk ki. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek olyan betegségek különösen megelőző vagy terápiás kezelésére használhatók, amelyekre az AT₂-receptoron keresztül lehet hatni.

Megmutatták, hogy egy AT₂-receptor stimulálása

- patkány pheochromocytoma PC12W sejtvonalonban és AT₂-receptor transzferált COS sejtekben a fehérje-tirozinfoszfátot modulálja [Botari és munkatársai, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992, 183, 206-211; Botari és munkatársai, Front. Neuroendocrinol. 1993, 44, 207-213; Brechler és munkatársai, Regul. Peptide 1993, 44, 207-213; Kambayashi és munkatársai, J. Biol. Chem. 1993, 268, 24543-24546],

- a guanilát cikláz PC12W-ben és neurontenyészetben gátolja

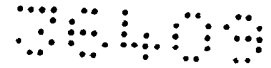
[Botari és munkatársai, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992, 183, 206-211; Botari és munkatársai, Front. Neuroendocrinol. 1993, 44, 207-213; Brechler és munkatársai, Regul. Peptide 1993, 44, 207-213; Summers és munkatársai, Am. J. Physiol. 1991, 260, 679-687; Summers és munkatársai, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 7567-7571] és

- a T-Typ Ca^{++} áramot a neuroblasztóma NG108-15 sejtekben modulálja [Buisson és munkatársai, FEBS 1992, 309, 161-164].

Az AT_2 -receptor a sejtnövekedésben és a sejtszaporodásban is résztvesz, mivel különösen nagyobb sűrűségben a főtápis élet alatt fejeződik ki (Grady és munkatársai, J. Clin. Invest., 1991, 88, 921-933).

Az AT_2 -ligandumok azon képessége következtében, hogy a vaszkuláris endoteliumsejtek szaporodását gátolják, és mivel az endoteliumsejtek szaporodása az oka az angiogenezisnek és ez viszont a daganatnövekedés és metasztázisképződés feltétele, a találmány szerinti vegyületek rák és olyan zavarok kezelésére használhatók, amelyek általában összefüggésben vannak a jóindulatú és rosszindulatú sejtburjánzással.

Ugyanígy közvetítik az AT_2 -receptorok a foszfortirozinfoszfátáz-aktivitás (PTPáz-aktivitás) modulálását, ami növekedésgátló és szaporodásellenes hatással jár. AT_2 -receptorok a vaszkuláris simaizomsejtekben a neointimális képződés alatt fejeződnek ki. Ezért a találmány szerinti vegyületek vaszkuláris proliferációs zavarok, ezen belül vaszkuláris sejtfalhipertrófia, amelyet trombózis követ, angioplast, Bürger-féle betegség, ateroszklerózis és arterioszklerózis kezelésére alkalmazhatók.



A PTPáz-aktivitás modulálása az inzulinhatással kapcsolatban is szerepet játszik, amelyet egy tirozinkináz-receptor és egy szignálút a tirozin-foszforilező/defoszforilező-enzimrendszernek közvetít. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek diabetikus zavarok és komplikációk, ezen belül diabetikus neuropátia, nefropátia és vaszkulopátia kezelésére is használhatók.

AT₂-receptorok szabályozzák a cerebrális artériák átmérőjét és ezáltal a cerebrális véráramot is, és így megfelelnek a cerebrális isémia valamint szélütés és hasonló jelenségek kezelésére.

Egy további kezelési terület abból a tényből adódik, hogy az AT₂-receptorok az agy szelektív területein lokalizálódnak, amelyek a motorikus aktivitás, érzéki és vizuális jelenségek, a limbikus rendszerek ellenőrzésével és az étvágy szabályzásával vannak kapcsolatban. Hasonlóképpen az AT₂-receptorokon keresztül modulálódik a kalciumáram, amely a neuroszekréció ellenőrzésével és az elektromos aktivitással áll kapcsolatban. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek számos neurológiai, pszichiátriai, neuroendokrin, neurodegeneratív és neuroimmun zavar, ezen belül olyan zavarok kezelésére és diagnosztizálására alkalmasak, amelyek a függőséggel, szorongásos állapotokkal, depresszióval, epilepsziával, memóriával, pszichózissal, fájdalommal, alvással, késleltetett diszkinéziával, hiperaktivitással és petit mal-lal, az autonóm funkciók szabályzásával vannak kapcsolatban, ugyanígy a Parkinson-betegség, az Alzheimer-betegség és az étvágy zavarai, és az



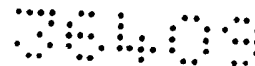
ezzel kapcsolatos jelenségek, így elhízás és étvágytalanság kezelésére használhatók.

Mivel, amint azt már említettük, az AT_2 receptorok a PTPáz-aktivitást befolyásolják, és az ilyen receptortokat a gyógyuló bőrben is azonosították, a találmány szerinti vegyületek a sejtnövekedést és a bőr differenciálódását is modulálhatják, és a bőrszövet reorganizációjánál szerepet játszhatnak, és ezáltal a seb gyógyulását elősegítik és a keloidképződést akadályozzák.

A petefészektüszősejtekben ugyancsak találtak AT_2 -receptorokat, amelyek az ovulációra fejtenek ki szabályzó hatást. Ily módon a találmány szerinti vegyületek meddőség kezelésére alkalmazhatók, amelynek oka anovuláció, ovulációs zavar, a sárgatest diszfunkciója, "missed abortion" valamint további betegségek, ezen belül premenstruációs szindróma, menstruációs zavar lehetnek, amelyek petefészek-diszfunkcióval vannak kapcsolatban.

Az emberi méhizomzatban nagy az AT_2 -receptorok sűrűsége. A PTPáz-aktivitás stimulálása következtében a méhösszehúzódnak gátolható és a találmány szerinti vegyületek olyan zavarok kezelésére alkalmazhatók, amelyeket abnormális méhösszehúzódnak okoz, ilyen többek között a menstruáció zavara, "missed abortion", hipertrófia és hiperkinézis.

A PTPáz-aktivitás a tirozinkináz és más olyan enzimek aktivitását modulálja, amelyek a sejtburjánzással és differenciálódással vannak kapcsolatban, így a találmány szerinti vegyületek a méhfibróma kezelésére és megelőzésére is használhatók.

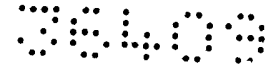


Az AT_2 -receptoroknak a szívfunkció szabályzásában is van szerepük. Az AT_2 -receptoroknak a T-típusú kalcium-áramra gyakorolt hatása a szív esetében az aritmogenezisnél valamint a szinuszcsomóban az irányító funkció modulálásánál játszhat fontos szerepet. Ennek megfelelően a jelen találmány szerinti vegyületek szívelégtelenség és aritmia gyógyítására használhatók. Ezen felül a szívhipertrófia kezelésénél hasznosak, mivel az AT_2 -receptorok a PTPáz-aktivitás emelkedését közvetítik, amit általában növekedésgátlónak tekintenek.

Az AT_2 -receptorok megtalálhatók továbbá a mellékvese kérgének külső rétegében, a mellékvese kéregállományának középső, oszlopsejtes rétegében és a mellékvese velőben. Mivel ezeken a receptorokon keresztül történik a T-típusú kalcium-áram modulálása és azontúl burjánzásellenes tulajdonságok közvetítése, a találmány szerinti vegyületek hipertrófia és a mellékvesekéreg hiperszekréciójának, így a Cushing szindróma, az adrogenitális szindróma és a primer hiperaldoszteronizmus kezelésére alkalmazhatók.

A T-típusú kalcium-áram ilyen modulálása következtében a találmány szerinti vegyületek olyan zavarok kezelésére használhatók, amelyek a hasnyálmirigy és az exokrin kiválasztás szabálytalanná válásával járnak, ilyen a hasnyálmirigygyulladás, a hiperinzulinizmus és a Zollinger-Ellison szindróma.

Különösen nagy szükség van arra, hogy a szívinfarktus utáni állapot kezelésére olyan gyógyszer álljon rendelkezésre, amely egy szívinfarktus után fellépő szívkihagyás



hatásos kezelésére alkalmas. Ismeretes, hogy egy akut szívinfarktus mind a hemodinamikus hatásokat mind a károsodott és egészséges szívzónák szerkezetét megváltoztatja. Így egy szívizom infarktus például csökkenti a szív maximális vérki-bocsátását és a pulzustérfogatot. Ezek a hemodinamikus hatások önmagában ismert módon, patkánymodellen meghatározhatók. [Schoemaker és munkatársai, *J. Mol. Cell Cardiol.*, 23, 187-197 (1991)]. A szívinfarkttal az interstíciumban lejátszódó DNS-szintézis stimulálása, valamint a nem érintett szívzónában a kollagénképződés megnövekedése jár együtt [von Krimpen és munkatársai, *J. Mol. Cell Cardiol.* 23, 1245-1253 (1991)].

Meglepő módon a találmány szerinti vegyületek és sóik csökkentik a DNS-szintézist. Másrészt a miokardiális utókezelés javítja a negatív hemodinamikus hatásokat. Ezek a szabályzó hatások ezen vegyületeknek az AT_2 -receptorokhoz való kötődésére vezethetők vissza. Ezeket az eredményeket önmagában ismert módszerek alkalmazásával kapjuk [Schoemaker és munkatársai, *J. Mol. Cell Cardiol.*, 23, 187-197 (1991) és van Krimpen és munkatársai, *J. Mol. Cell Cardiol.* 23, 1245-1253 (1991), valamint Smits és munkatársai, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 20:772-778 (1992)]. Mindkét esetben a patkánymodellben a patkánynál szívinfarktust idéztünk elő, és az infarktus utáni héten a hatóanyagot például egy ozmotikus minipumpa segítségével adagoltuk. A hatóanyagokat az infarktus előidézése után 3-5 hétig adagoltuk, és a hemodinamikus hatásokat valamint a DNS-képződését meghatároztuk. Az eredmények világosan mutatják, hogy

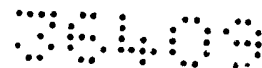


egyrészt a DNS-szintézis szignifikáns módon csökken, másrészt a negatív hemodinamikus hatások normalizálódnak. Az ACE-gátló Captoprillel, amelyről ismert, hogy miokardiális infarktus utáni állapot kezelésére használják, megfelelő állatkísérletekben kapott eredmények Captoprillel emberen is igazolhatók (Pfeffer és munkatársai, N. Eng. J. Med., 1992, 327, 669-677).

Összességében a találmány szerinti vegyületek és sóik kedvező hatásprofiljukkal tűnnek ki.

Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik például hatóanyagként használhatók például olyan megbetegedések kezelésére, amelyek az AT_2 -receptorok modulálása révén keletkeznek, például a fentebb megmutatott betegségek kezelésére. A találmány egyik tárgya (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik alkalmazása megfelelő gyógyászati készítmények előállítására és olyan betegségek terápiás kezelésére, amelyek az AT_2 -receptorok modulálása révén keletkeznek. A gyógyszer előállítása a hatóanyag ipari előállítását is magában foglalja.

Az (I) általános képletű vegyületek sók, különösen gyógyászatilag alkalmazható sók formájában is létezhetnek. Amennyiben az (I) általános képletű vegyület legalább egy bázikus centrumot tartalmaz, savaddíciós sót képezhet. Ezek például erős szervetlen savakkal, így ásványi savakkal, például kénsavval, egy foszforsavval vagy egy hidrogén-halogeniddel, erős szerves karbonsavakkal, adott esetben például halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomos alkán-

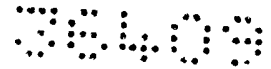


karbonsavakkal, például ecetsavval, valamint adott esetben telítetlen dikarbonsavakkal, például oxál-, malon-, borostyánkő-, malein-, fumár-, ftál- vagy tereftálsavval, hidroxikarbonsavakkal, például aszkorbin-, glikol-, tej-, alma-, borkő- vagy citromsavval, aminosavakkal, például aszparagin- vagy glutaminsavval vagy benzoesavval vagy szerves szulfonsavakkal, adott esetben például halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomos alkán- vagy aril-szulfonsavakkal, például metán- vagy p-toluol-szulfonsavval képezett sók lehetnek. Megfelelő savaddíciós sók képezhetők egy adott esetben jelenlevő további bázikus centrummal is. Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek legalább egy savas csoportot (például COOH vagy 5-tetrazolil-csoportot) tartalmaznak, bázissal sók képezhetnek. Alkalmas bázisos sók például a fémsók, így az alkálifém- vagy alkáliföldfémsók, például a nátrium-, kálium- vagy magnéziumsók, vagy az ammóniával vagy egy szerves aminnal, így morfolinnal, tiomorfolinnal, piperidinnel, pirrolidinnel, mono-, di- vagy tri(kevés szénatomos alkil)-aminnal, például etil-, terc-butil-, dietil-, diizopropil-, trietil-, tributil- vagy dimetil-propil-aminnal vagy egy mono-, di- vagy trihidroxil-(kevés szénatomos alkil)-aminnal, például mono-, di- vagy trietanol-aminnal képezett sók. Ezen túlmenően megfelelő belső sók is képződhetnek. Ide tartoznak továbbá a gyógyászati alkalmazásra nem megfelelő sók is, amelyek például a tiszta (I) általános képletű vegyület elkülönítésére illetve tisztítására, vagy a gyógyászati alkalmazható sójának az előállítására használhatók.



A találmány szerinti vegyületek legalább két optikailag aktív szénatommal rendelkeznek, és ennek megfelelően sztereoizomerek, sztereoizomerelegyek valamint tiszta enantiomerek illetve diasztereomerek formájában létezhetnek. A megfelelő sztereoizomerek szintén a jelen találmány körébe tartoznak.

Az arilcsoport például az aril-(kevés szénatomos alkil)-, aril-(kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-, aril-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy az aril-oxi-karbonil-csoportban valamint az aril-(kevés szénatomos alkanoil)-csoportban előnyösen karbociklusos arilcsoportot, így fenil- vagy naftilcsoportot, továbbá heterogyűrűs arilcsoportot, így monociklusos monoaza-, monooxa-, monotia-, diaza-, oxaza- vagy tiaza-aril-csoportot, például pirrolil-, piridil-, furil-, tienil-, imidazolil-, izoxazolil- vagy tiazolilcsoportot jelent. Az ilyen karbociklusos és heterociklusos arilcsoportok például egymástól függetlenül helyettesíthetők, vagy a kevés szénatomos alkilcsoport, aril-(kevés szénatomos alkil)-csoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, kevés szénatomos alkoxicssoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, aril-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-, aril-(kevés szénatomos alkil)- vagy arilcsoporttal egyszeresen vagy egymástól függetlenül kétszeresen helyettesített, vagy kevés szénatomos alkilcso-



porttal vagy (kevés szénatomos alkilén)-oxi-(kevés szénatomos alkilén)-csoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoport közül választott csoporttal egyszeresen vagy többszörösen, például kétszeresen vagy háromszorosan helyettesítettek. Előnyös arilcsoport a helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen, például kétszeresen vagy háromszorosan az előzőekben megadott módon helyettesített fenilcsoport.

Az acilcsoport például kevés szénatomos alkanoilcsoport, aril-(kevés szénatomos alkanoil)- vagy aroil-, különösen benzoilcsoport, amely helyettesítetlen vagy az előzőekben a karbociklusos arilcsoportra megadott módon helyettesített lehet.

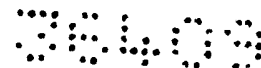
Az előzőekben és a későbbiekben használt általános fogalmak, amennyiben másképpen nem határozzuk meg, a következő jelentéssel bírnak:

A "kevés szénatomos" kifejezés azt jelenti, hogy a megfelelő csoport vagy vegyület mindegyike különösen legfeljebb 7, előnyösen legfeljebb 4 szénatomot tartalmaz.

A kevés szénatomos alkilcsoport különösen 1-7 szénatomos alkilcsoport, azaz metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil- vagy egy megfelelő pentil-, hexil- vagy heptilcsoport. Az 1-4 szénatomos alkilcsoport az előnyös.

A kevés szénatomos alkenilcsoport különösen 3-7 szénatomos alkenilcsoport és például 2-propenil- vagy 1-, 2- vagy 3-butenil-csoport. Előnyös a 3-5 szénatomos alkenilcsoport.

A kevés szénatomos alkinilcsoport különösen 3-7 széna-



tomos alkinilcsoport és előnyösen propargilcsoportot jelent.

A hidroxil-(kevés szénatomos alkil)-csoport különösen hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, így hidroxil-metil-, 2-hidroxil-etil- vagy 3-hidroxil-propil-csoport.

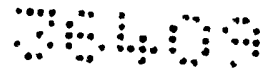
Az 1-2 szénatomos alkilén-csoport metilén- vagy 1,1-
-etilén- vagy 1,2-etilén-csoport.

A 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport különösen ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport. Előnyös a ciklopentil- és a ciklohexilcsoport.

A (3-7 szénatomos cikloalkil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport különösen (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-7 szénatomos alkil)-csoport, így ciklopropil-metil-, 2-ciklopropil-etil-, 3-ciklopropil-propil-, ciklopentil-metil-, 2-ciklopentil-etil-, 3-ciklopentil-propil-, ciklohexil-metil-, 2-ciklohexil-etil- vagy 3-ciklohexil-propil-csoport. Előnyös az (5-6 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, így a ciklohexil-metil- vagy 2-ciklohexil-etil-csoport.

A kevés szénatomos alkoxicsoport különösen 1-7 szénatomos alkoxicsoport, azaz metoxil-, etoxil-, n-propil-oxil-, izopropil-oxil-, n-butil-oxil-, izobutil-oxil-, szek-butil-oxil-, terc-butil-oxil- vagy megfelelő pentil-oxil-, hexil-oxil- vagy heptil-oxil-csoport. Előnyös az 1-4 szénatomos alkoxicsoport.

A (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport különösen (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, így 2-metoxil-etil-, 2-etoxil-etil-, 2-(n-propil-oxil)-etil- vagy etoxil-metil-csoport.



A (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport különösen (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, így metoxi-metoxi-, etoxi-metoxi-, 2-metoxi-etoxi- vagy 2-etoxi-etoxi-csoport.

A halogénatom különösen legfeljebb 35 atomszámú halogénatom, azaz fluor-, klór- vagy brómatom, továbbá jód-atom.

A kevés szénatomos alkiléncsoport különösen 2-7 szénatomos alkiléncsoport, amely egyenesláncú vagy elágazó láncú és különösen etilén-, 1,3-propilén-, 1,4-butilén-, 1,2-propilén-, 2-metil-1,3-propilén- vagy 2,2-dimetil-1,3-propilén-csoport. Előnyös a 2-5 szénatomos alkiléncsoport.

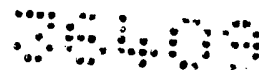
A (kevés szénatomos alkilén)-oxi-(kevés szénatomos alkilén)-csoport különösen (2-4 szénatomos alkilén)-oxi-(kevés szénatomos alkilén)-csoport, előnyösen etilén-oxi-etilén-csoport.

A (kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport különösen 2-8 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és például metoxi-, etoxi-, propil-oxi- vagy pivaloil-oxi-karbonil-csoport. Előnyös a 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport.

A (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport különösen (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, előnyösen etoxi-etoxi-karbonil-, metoxi-etoxi-karbonil- és izopropil-oxi-etoxi-karbonil-csoport.

A naftilcsoport különösen 1- vagy 2-naftil-csoport.

A pirrolilcsoport különösen 2- vagy 3-pirrolil-csoport.



A piridilcsoport különösen 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport.

A furilcsoport különösen 2- vagy 3-furil-csoport.

A tienilcsoport különösen 2- vagy 3-tienil-csoport.

Az imidazolilcsoport különösen 2-, 4- vagy 5-imidazolil-csoport.

Az izoxazolilcsoport különösen 3- vagy 4-izoxalil-csoport.

A tiazolilcsoport különösen 2-, 3- vagy 5-tiazolil-csoport.

A kevés szénatomos alkanoilcsoport különösen 1-7 szénatomos alkanoilcsoport és például formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, izobutiril- vagy pivaloilcsoport. Előnyösen 2-5 szénatomos alkanoilcsoport.

A fenil-(keves szénatomos alkanoil)-csoport különösen fenil-(2-5 szénatomos alkanoil)-csoport és például fenil-acetyl-, 3-fenil-propionil- vagy 4-fenil-butiril-csoport.

A kevés szénatomos alkil-amino-csoport különösen 1-7 szénatomos alkil-amino-csoport és például metil-, etil-, n-propil- vagy izopropil-amino-csoport. Előnyös az 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport.

A fenil-(keves szénatomos alkil)-amino-csoport előnyösen fenil-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, különösen benzil- vagy 1- vagy 2-fenil-etil-amino-csoport.

A di(keves szénatomos alkil)-amino-csoport különösen di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, így dimetil-, dietil-, di(n-propil)-, metil-propil-, metil-etil-, metil-butil- vagy dibutil-amino-csoport.

Az N-(kevés szénatomos alkil)-N-[fenil-(kevés szénatomos alkil)]-amino-csoport különösen N-(1-4 szénatomos alkil)-N-fenil-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, előnyösen metil-benzil-amino- vagy etil-benzil-amino-csoport.

A di[fenil-(kevés szénatomos alkil)]-amino-csoport különösen di[fenil-(1-4 szénatomos alkil)]-amino-csoport, előnyösen dibenzil-amino-csoport.

A kevés szénatomos alkiléncsoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoport különösen 2-6 szénatomos alkilén-amino-csoport, előnyösen 4-6 szénatomos alkilén-amino-csoport, így 1-pirrolidino- vagy 1-piperidino-csoport.

A (kevés szénatomos alkilén)-oxi-(kevés szénatomos alkilén)-csoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoport különösen (2-4 szénatomos alkilén)-oxi-(2-4 szénatomos alkilén)-amino-csoport, előnyösen 4-morfolino-csoport.

A halogén-(kevés szénatomos alkánszulfonil)-csoport különösen halogén-(1-7 szénatomos alkánszulfonil)-csoport, így klór-metán-, fluor-diklór-metán-, triklór-metán- vagy trifluor-metánszulfonil-csoport. Előnyös a halogén-(1-4 szénatomos alkánszulfonil)-csoport.

A találmány különösen olyan (I) általános képletű vegyületekre vagy sóikra vonatkozik, amelyekben

Ar jelentése arilcsoport;

X jelentése -O- vagy -S(O)_n- csoport és

n értéke 0, 1 vagy 2;

X₁ jelentése 1-2 szénatomos alkiléncsoport vagy közvetlen vegyértékkötés;

R₁ jelentése hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport,



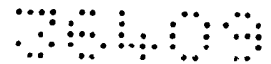
aryl-(kevés szénatomos alkil)-csoport vagy acilcsoport;
R₂ jelentése kevés szénatomos alkilcsoport, aril-(kevés szénatomos alkil)-csoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport;
R₃ jelentése karboxilcsoport, (kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, aril-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport vagy aril-oxi-karbonil-csoport;
az A gyűrű illetve az aromás csoportok egymástól függetlenül helyettesíthetetlenek vagy a kevés szénatomos alkilcsoport, aril-(kevés szénatomos alkil)-csoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, kevés szénatomos alkoxicssoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, aril-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-, aril-(kevés szénatomos alkil)- vagy arilcsoporttal egyszeresen vagy egymástól függetlenül kétszeresen, vagy kevés szénatomos alkilén-csoporttal, (kevés szénatomos alkilén)-oxi-(kevés szénatomos alkilén)-csoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoport közül választott csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesítettek.

A találmány tárgyát különösen olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik alkotják, amelyekben

Ar jelentése fenilcsoport;

X jelentése -O- vagy -S(O)_n- csoport, és

n értéke 0, 1 vagy 2;



X_1 jelentése 1-2 szénatomos alkiléncsoport vagy közvetlen vegyértékkötés;

R_1 jelentése hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-, naftil-, pirrolil-, piridil-, furil-, tienil-, imidazolil-, izoxazolil- vagy tiazolilcsoporttal helyettesített kevés szénatomos alkilcsoport, kevés szénatomos alkanoilcsoport, fenil-, naftil-, pirrolil-, piridil-, furil-, tienil-, imidazolil-, izoxazolil- vagy tiazolilcsoporttal helyettesített kevés szénatomos alkanoilcsoport vagy benzoilcsoport;

R_2 jelentése (i) kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-, naftil-, pirrolil-, piridil-, furil-, tienil-, imidazolil-, izoxazolil- vagy tiazolilcsoporttal helyettesített kevés szénatomos alkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, vagy (ii) hidroxil-(kevés szénatomos alkil)-csoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, olyan (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, amelyben a kevés szénatomos alkoxi-rész fenil-, naftil-, pirrolil-, piridil-, furil-, tienil-, imidazolil-, izoxazolil- vagy tiazolilcsoporttal helyettesített;

R_3 jelentése (i) karboxilcsoport, 5-tetrazolil-csoport, PO_2H_2 , PO_3H_2 vagy SO_3H_2 csoport, vagy (ii) (kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, fenil-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, benzoil-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, (kevés szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(kevés szénatomos alkil)-



karbamoil-csoport, fenil-(kevés szénatomos alkil)-
karbamoil-csoport, di[fenil-(kevés szénatomos alkil)]-
karbamoil-csoport, hidroxikarbamoil-csoport, (kevés
szénatomos alkánszulfonil)-karbamoil-csoport, halogén-
(kevés szénatomos alkánszulfonil)-csoport vagy fenil-
szulfonil-csoport;

az A gyűrű, valamint a karbociklusos és heterociklusos
aromás csoportok egymástól függetlenül helyettesíthetnek
vagy a kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-, naftil-,
pirrolil-, piridil-, furil-, tienil-, imidazolil-, izoxazo-
lil- vagy tiazolilcsoporttal helyettesített kevés szénatomos
alkilcsoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos
alkil)-csoport, kevés szénatomos alkoxicssoport, (kevés
szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport,
fenil-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, 3-7 szénatomos
cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(kevés szén-
atomos alkil)-csoport, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-
metil-csoport, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-,
fenil-(kevés szénatomos alkil)- vagy fenilcsoporttal egy-
szeresen vagy egymástól függetlenül kétszeresen helyette-
sített vagy kevés szénatomos alkiléncsoporttal, (kevés
szénatomos alkilén)-oxi-(kevés szénatomos alkilén)-
csoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoport közül
választott csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyet-
tesítettek.

A találmány különösen olyan (I) általános képletű
vegyületekre vagy sóikra vonatkozik, amelyekben
Ar jelentése fenilcsoport;



X jelentése -O- vagy -S(O)_n- csoport és

n értéke 0, 1 vagy 2;

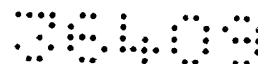
X₁ jelentése 1-2 szénatomos alkiléncsoport vagy közvetlen vegyértékkötés;

R₁ jelentése hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-(keves szénatomos alkil)-csoport, kevés szénatomos alkanoilcsoport, fenil-(keves szénatomos alkanoil)-csoport vagy benzoilcsoport;

R₂ jelentése kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-(keves szénatomos alkil)-csoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(keves szénatomos alkil)-csoport;

R₃ jelentése (i) karboxilcsoport, 5-tetrazolil-csoport, PO₂H₂, PO₃H₂ vagy SO₃H₂ csoport vagy (ii) karbamoil- vagy hidroxi-karbamoil-csoport;

az A gyűrű valamint a karbociklusos és heterociklusos aromás csoportok egymástól függetlenül helyettesíthetnek vagy a kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-(keves szénatomos alkil)-csoport, (keves szénatomos alkoxi)-(keves szénatomos alkil)-csoport, kevés szénatomos alkoxicssoport, (keves szénatomos alkoxi)-(keves szénatomos alkoxi)-csoport, fenil-(keves szénatomos alkoxi)-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(keves szénatomos alkil)-csoport, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-, fenil-(keves szénatomos alkil)- vagy fenilcsoporttal egyszeresen vagy egymástól függetlenül kétszeresen helyettesített, vagy kevés szénatomos alkiléncsoporttal, (keves szénatomos alkilén)-oxi-(keves szénatomos alkilén)-csoporttal



kétszeresen helyettesített aminocsoport közül választott csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesítettek.

A találmány tárgyát különösen olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik alkotják, amelyekben

Ar jelentése fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport;

X jelentése $-O-$ vagy $-S(O)_n-$ csoport és n értéke 0, 1 vagy 2;

X_1 jelentése 1-2 szénatomos alkilén-csoport vagy közvetlen vegyértékkötés;

R_1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoport;

R_2 jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilrész helyettesítetlen vagy halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített, vagy R_2 jelentése (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R_3 jelentése karboxilcsoport, 5-tetrazolil-csoport, PO_2H_2 , PO_3H_2 vagy SO_3H_2 csoport;

az A gyűrű helyettesítetlen vagy az 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport közül választott csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített.

A találmány különösen olyan (I) általános képletű vegyületekre vagy sóikra vonatkozik, amelyekben



Ar jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, kevés szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, trifluor-metilcsoporttal, aminocsoporttal, kevés szénatomos alkil-amino-csoporttal, di(kéves szénatomos alkil)-aminocsoporttal vagy nitrocsoporttal helyettesített fenilcsoport;

X jelentése -O-;

X₁ jelentése metiléncsoport;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoport;

R₂ fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilcsoport helyettesítetlen vagy halogénatommal, trifluor-metilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített; vagy R₂ jelentése (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R₃ jelentése karboxilcsoport, karbamoilcsoport vagy hidroxikarbamoil-csoport;

az A gyűrű helyettesítetlen vagy az 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport közül választott csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített.

A találmány különösen olyan (I) általános képletű vegyületekre vagy sóikra vonatkozik, amelyekben

Ar jelentése fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, különösen p-helyzetben helyettesített fenilcsoport,



például p-izopropil-fenil-csoport;

X jelentése -O-;

X₁ jelentése metiléncsoport;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 2-5 szénatomos alkanoil-csoport;

R₂ jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilrész helyettesítetlen vagy halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített; vagy R₂ jelentése (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R₃ jelentése karboxilcsoport vagy 5-tetrazolil-csoport;

az A gyűrű helyettesítetlen vagy az 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport közül választott csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített.

A találmány különösen (Ia) általános képletű vegyületekre vagy sóikra vonatkozik, a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom;

R₂ jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, például benzilcsoport, ahol a fenilcsoport helyettesítetlen vagy halogénatommal, így fluoratommal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, például metilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, például metoxicssoporttal helyettesített, vagy R₂ jelentése (5-6 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport,

például ciklohexil-metil- vagy 2-ciklohexil-etil-csoport;
 R_3 jelentése karboxilcsoport; és
 R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, különösen izopropilcsoport, amely különösen a para-helyzetben kapcsolódik.

A találmány különösen (Ib) általános képletű vegyületekre vagy sóikra vonatkozik, a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, például benzilcsoport, vagy (5-6 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, például ciklohexil-metil- vagy 2-ciklohexil-etil-csoport;

R_3 jelentése karboxilcsoport; és

R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, különösen izopropilcsoport.

A találmány olyan (I), (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyekben az R_2 és R_3 változót hordozó szénatom (S) konfigurációjú. Előnyösek azok az (I), (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek, amelyekben az R_2 és R_3 változót hordozó szénatom, valamint a heterogyűrű azon szénatomja, amelyhez az aminocsoport kapcsolódik, (S) konfigurációjú.

A találmány nevezetesen a példákban említett új, (I) általános képletű vegyületekre és sztereoizomerjeikre vagy sóikra vonatkozik.

A találmány egy további tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek és sztereoizomerjeiknek vagy sóiknak az előállítására; amelyre például jellemző, hogy



a) egy (II) általános képletű vegyületben, a képletben Y_1 jelentése R_3 változóvá alakítható csoport, vagy sójában Y_1 -t R_3 csoporttá alakítjuk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben R_1 jelentése hidrogénatom, vagy sójának előállítására egy (III) általános képletű vegyületről, amelyben Y_2 jelentése amino-védőcsoport, vagy sójáról az amino-védőcsoportot lehasítjuk; vagy

c) egy (IVa) általános képletű vegyületet egy (IVb) általános képletű vegyülettel, amelyben Y_4 jelentése egy nukleofug kilépőcsoport, vagy egy (IVc) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatunk; vagy

d) egy (Va) általános képletű vegyületet egy (Vb) általános képletű vegyülettel, amelyben Y_6 jelentése egy nukleofug kilépőcsoport, vagy egy sójával reagáltatunk; vagy

e) egy (VIa) általános képletű vegyületet, a képletben Y_7 jelentése (i) oxocsoport vagy (ii) egy reakcióképes észterezett hidroxilcsoport és hidrogénatom, egy (VIb) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatunk;

és kívánt esetben egy fenti eljárás szerint vagy más módon kapható (I) általános képletű vegyületet szabad formában vagy só formájában elkülönítünk, egy fenti eljárás szerint vagy más módon kapható (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyülettel alakítunk, egy fenti eljárás szerint kapható izomerkeveréket elválasztunk és a kívánt izomert elkülönítjük és/vagy egy fenti eljárás szerint kapható szabad (I) általános képletű vegyületet sóvá vagy egy fenti eljárás szerint kapható sót egy



szabad (I) általános képletű vegyületté vagy egy másik sóvá alakítunk.

Az előzőekben és a későbbiekben a változatokban leírt eljárásokat önmagában ismert módon végezzük, például egy alkalmas oldószer vagy hígítószer vagy ezek elegyének távollétében vagy rendszerint jelenlétében, szükség szerint hűtés közben, szobahőmérsékleten vagy melegítés alkalmazásával, például kb. -80°C és a reakcióközeg forráspontja közötti, előnyösen kb. -10°C és kb. $+200^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérséklettartományban, és, amikor szükséges, zárt edényben, nyomás alatt, közömbös gázatmoszférában és/vagy vízmentes körülmények között dolgozunk.

A megfelelő eljárás módokat és reakciókörülményeket különösen a példákból ismerhetjük meg.

a) eljárás:

Egy R^3 karboxilcsoporttá alakítható Y_1 csoport például egy funkciósan átalakított karboxilcsoport vagy egy oxidációval karboxilcsoporttá alakítható maradék.

Funkciósan átalakított karboxilcsoportként például különféle észterezett karboxilcsoportok, amidált karboxilcsoportok vagy cianocsoport jön számításba.

R^3 különböző észterezett karboxilcsoportként például egy adott esetben helyettesített alifás, cikloalifás vagy aromás alkohollal észterezett karboxilcsoport. Az alifás alkohol például kevés szénatomos alkanol, így metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, szek-butanol vagy terc-butanol, amely cianocsoporttal vagy egy szililcsoporttal helyettesített, míg a cikloalifás alkohol például

egy 3-8-tagú cikloalkanol, így ciklopentanol, ciklohexanol vagy cikloheptanol. Az aromás alkohol például egy fenol vagy egy heterogyűrűs alkohol, amely egyaránt helyettesített lehet, különösen hidroxipiridin, például 2-, 3- vagy 4-hidroxipiridin.

Az amidált karboxilcsoport például karbamoilcsoport, hidroxil-, amino- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoporttal egyszeresen helyettesített, kevés szénatomos alkilcsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített vagy 4-7-tagú alkilén-csoporttal vagy 3-aza-, 3-(keves szénatomos alkil)-aza-, 3-oxa- vagy 3-tia-alkilén-csoporttal kétszeresen helyettesített karbamoilcsoport. Példaként a karbamoil-, N-mono- vagy N,N-di(keves szénatomos alkil)-karbamoil-csoportot, így az N-metil-, N-etil-, N,N-dimetil-, N,N-dietyl- és az N,N-dipropil-karbamoil-, pirrolidino- és piperidino-karbonil-, morfolino-, piperazino-, 4-metil-piperazino- és tiomorfolino-karbonil-, anilino-karbonil- és kevés szénatomos alkil-, kevés szénatomos alkoxi-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített anilino-karbonil-csoportot említjük.

Előnyös funkcionálisan átalakított karboxilcsoport például a ciano-(keves szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, így a 2-ciano-etoxi-karbonil-csoport, a szilil-oxi-karbonil-, így tri(keves szénatomos alkil)-szilil-oxi-karbonil-, például a tri(m)etil-szilil-oxi-karbonil-csoport és a cianocsoport.

Y_1 előnyös jelentése például cianocsoport.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben



R_3 jelentése karboxilcsoport, például olyan (II) általános képletű vegyületekből, amelyekben Y_1 jelentése cianocsoport, vagy amelyekben R_3 jelentése különféle észterezett vagy amidált karboxilcsoport, hidrolízissel, különösen bázis jelenlétében állíthatjuk elő.

Különösen a következő Y_1 csoportokat alakíthatjuk önmagában ismert módon R_3 karboxilcsoporttá: a 2-ciano-etoxi-karbonil-csoportot például bázis jelenlétében hidrolizáljuk, a 2-trimetil-szilil-oxi-karbonil-csoportot fluoriddal, így alkálifém-fluoriddal, például nátrium-fluoriddal kezeljük, és az Y_1 helyén álló szilil-oxi-karbonil-csoportot savval kezelve alakítjuk R_3 karboxilcsoporttá.

Bázisként például alkálifém-hidroxidok, -hidridek, -amidok, -alkanolátok, -karbonátok, -trifenil-metilidek, -di(kevés szénatomos alkil)-amidok, -amino-alkil-amidok vagy -(kevés szénatomos alkil)-szilil-amidok, naftalin-amin, kevés szénatomos alkil-aminok, bázisos heterociklusok, ammónium-hidroxid, valamint karbociklusos aminok jöhetnek szóba. Példaként a nátrium-hidroxidot, -hidridet, -amidot, kálium-terc-butilátot, -karbonátot, lítium-trifenil-metilidet, -diizopropil-amidot, kálium-(3-amino-propil)-amidot, -bisz(trimetil-szilil)-amidot, dimetil-amino-naftalint, di- vagy trietil-amint vagy etil-diizopropil-amint, N-metil-piperidint, piridint, benzil-trimetil-ammónium-hidroxidot, 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-ént (DBN) valamint az 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént (DBU) említjük.

Savként például erős szervesetlen sav, így ásványi sav,

például kénsav, egy foszforsav vagy egy hidrogén-halogenid, egy erős szerves karbonsav, így adott esetben halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomos alkánkarbonsav, például ecetsav vagy trifluor-ecetsav, szerves szulfonsav, így adott esetben például halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomos alkán- vagy arilszulfonsav, például metán- vagy p-toluolszulfonsav jön szóba.

A karboxilcsoporttá oxidálható csoport például hidroximetil-csoport vagy adott esetben in situ képződött formilcsoport lehet.

Olyan (II) általános képletű vegyületből kiindulva, amelyben Y_1 jelentése hidroximetil- vagy formilcsoport, az R_3 karboxilcsoport oxidációval állítható elő. Az oxidáció például közömbös oldószerben, így kevés szénatomos alkánkarbonsavban, például ecetsavban, ketonban, például acetonban, éterben, például tetrahydrofuranban, heterogyűrűs aromás vegyületben, például piridinben vagy vízben vagy ezek valamilyen elegyében, szükséges esetben hűtés vagy melegítés közben, például kb. 0°C és kb. $+150^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten történhet. Oxidálószerként például oxidáló átmenetifémvegyületek, különösen az I., VI. vagy VII. mellékcsoporthoz tartozó elemek által alkotott vegyületek vehetők számításba. Példaként az ezüstvegyületeket, így az ezüst-nitrátot, -oxidot és -pikolinátot, krómvegyületeket, így a króm-trioxidot és kálium-dikromátot és a mangánvegyületeket, így a kálium-, tetrabutil-ammónium- és benzil-triethyl-ammónium-permanganátot említjük. További oxidálószerként például a IV. főcsoport elemeinek alkalmas vegyületei, így az ólom-dioxid

vagy halogén-oxigén vegyületek, így a nátrium-jodát vagy kálium-perjodát.

5-Tetrazolil R^3 csoporttá alakítható Y_1 csoport például a cianocsoport és az N-védett 5-tetrazolil-csoport.

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_3 jelentése 5-tetrazolil-csoport, például olyan (II) általános képletű vegyületből indulunk ki, amelyben Y_1 jelentése cianocsoport, és ezt egy aziddal, például HN_3 savval vagy különösen ennek egy sójával, így alkálifémsójjával vagy egy szerves ón-aziddal, így tri(kevés szénatomos alkil)- vagy triaril-ón-aziddal reagáltatjuk. Előnyös azid például a nátrium- és kálium-azid, valamint a tri(1-4 szénatomos alkil)-, például a trietil- vagy tributil-ón-azid és a trifenil-ón-azid.

A védett 5-tetrazolil R^3 csoportban az általában a tetrazolkémiában alkalmazott védőcsoportok jöhetnek szóba, különösen a trifenil-metil-csoport, adott esetben például nitrocsoporttal helyettesített benzilcsoport, így a 4-nitro-benzil-csoport, (kevés szénatomos alkoxi)-metil-csoport, például a metoxi- vagy etoxi-metil-csoport, (kevés szénatomos alkil)-tio-metil-csoport, így a metil-tio-metil-csoport, valamint a 2-ciano-etil-csoport, továbbá a (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-metil-csoport, például a 2-metoxi-etoxi-metil-, benzil-oxi-metil- valamint a fenacilcsoport. A védőcsoport lehasítása ismert módszerekkel, például a J. Green, Protective Groups in Organic Synthesis [Wiley-Interscience (1980)] irodalmi helyen leírtak szerint történik. Így például a trifenil-metil-csoport



általában hidrolízissel, különösen sav jelenlétében, vagy hidrogenolízissel hidrogénező katalizátor jelenlétében, a 4-nitro-benzil-csoport például hidrogénező katalizátor jelenlétében hidrogenolízissel, a metoxi- vagy etoxi-metil-csoport például egy tri(kevés szénatomos alkil)-, így trietil- vagy tributil-ón-bromiddal, a metil-tio-metil-csoport például trifluor-ecetsavas kezeléssel, a 2-ciano-etil-csoport például hidrolízissel, például nátrium-hidroxiddal, a 2-metoxi-etoxi-metil-csoport például hidrolízissel, például sósavval, és a benzil-oxi-metil- és fenacilcsoport például hidrogenolízissel hidrogénező katalizátor jelenlétében hasítható le.

Egy PO_2H_2 illetve PO_3H_2 R_3 csoporttá alakítható Y_1 csoport például a PO_2H_2 illetve a PO_3H_2 csoportok valamilyen funkciós származéka.

Egy megfelelő R_3 csoporttá alakítható Y_1 csoport például egy $-\text{N}_2^+\text{A}^-$ csoport, ahol A^- egy sav, így ásványi sav anionja. A megfelelő diazónium-vegyületeket például önmagában ismert módon egy P(III)-halogeniddel, így PCl_3 -dal vagy PBr_3 -dal reagáltatjuk, és hidrolitikusan feldolgozzuk, ily módon olyan (I) általános képletű vegyületekhez juthatunk, amelyekben R_3 jelentése PO_3H_2 csoport.

Egy SO_3H R_3 csoporttá alakítható Y_1 csoport például a merkaptocsoport. Egy ilyen csoporttal rendelkező (II) általános képletű kiindulási vegyületet például önmagában ismert oxidációs eljárásban olyan (I) általános képletű vegyületté oxidálunk, amelyben R_3 jelentése SO_3H csoport. Oxidálószerként például szervesetlen persavak, így ásványi savak



persavai, például perjódsav vagy perkénsav, szerves persavak, így perkarbon- vagy perszulfonsavak, például perhangyasav, perecetsav, trifluor-perecetsav vagy perbenzoesav vagy p-toluol-perszulfonsav vagy hidrogén-peroxid és sav elegye, például hidrogén-peroxid és ecetsav elegye jön szóba. Az oxidációt gyakran alkalmas katalizátorok jelenlétében végezzük, katalizátorként alkalmas savakat, így adott esetben helyettesített karbonsavakat, például ecetsavat vagy trifluor-ecetsavat vagy átmenetifém-oxidot, így a VI. mellékcsoporthoz tartozó elemeknek oxidjait, például a molibdén- vagy wolfrám-oxidot említjük.

Az oxidációt enyhe körülmények között például kb. -50°C és kb. $+100^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.

A (II) általános képletű kiindulási anyaghoz például úgy juthatunk, hogy egy (IIa) általános képletű vegyületet vagy annak sóját, amelyben Y_3 jelentése egy előzőekben említett amino-védőcsoport, például ftaloilcsoport, és egy (IIb) általános képletű vegyületet, amelyben Y_4 jelentése reakcióképes észterezett hidroxilcsoport és X_1 jelentése 1-2 szénatomos alkiléncsoport, bázis jelenlétében reagáltatunk. A következő reakciólépésben az aminocsoportról a ftaloilcsoportot önmagában ismert módon, például hidrazin-hidrátos kezeléssel lehasítjuk. Egy ily módon kapható (IIc) általános képletű vegyületet azután egy (IIId) általános képletű vegyülettel, a képletben Y_4 jelentése egy nukleofug kilépőcsoport, így egy diazóniumcsoport vagy reakcióképes észterezett hidroxilcsoport, bázis jelenlétében reagáltatunk, így olyan (II) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R_1 jelen-

tése hidrogénatom. Kívánt esetben egy megfelelő vegyületet önmagában ismert módon N-alkilezett illetve N-acilezett (II) általános képletű vegyületté alakíthatunk.

A reakcióképes észterezett hidroxilcsoport különösen erős szerves savval vagy szerves szulfonsavval észterezett hidroxilcsoport, például halogénatom, így klór-, bróm- vagy jódatom vagy szulfonil-oxi-, így hidroxil-sulfonil-oxi-, halogén-sulfonil-oxi-, például fluor-sulfonil-oxi-csoport, adott esetben például halogénatommal helyettesített 1-7 szénatomos alkán-sulfonil-oxi-, például metán- vagy trifluor-metánsulfonil-oxi-csoport, 5-7 szénatomos cikloalkánsulfonil-oxi-, például ciklohexánsulfonil-oxi-csoport, vagy adott esetben például 1-7 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesített benzolsulfonil-oxi-csoport, például p-bróm-fenil- vagy p-toluolsulfonil-oxi-csoport, különösen halogénatom, így klorid, bromid vagy jodid, valamint szulfonil-oxi-csoport, így metán- vagy p-toluolsulfonil-oxi-csoport.

A (II) általános képletű vegyületek egy konkrét előállítás módját különösen az 1. kiviteli példából ismerhetjük meg.

A (IIa) , (IIb) és (IIc) általános képletű kiindulási anyagok ismertek illetve önmagában ismert módon előállíthatók.

b) eljárás:

Y_2 amino-védőcsoportként a peptidkémiaiában szokásosan alkalmazott védőcsoportok, különösen a trifenil-metil-csoport, adott esetben nitrocsoporttal helyettesített



benzilcsoport, így a 4-nitro-benzil-csoport, a (kevés szénatomos alkoxi)-metil-, így a metoxi- vagy etoxi-metil-csoport, (kevés szénatomos alkil)-tio-metil-, így a metil-tio-metil-csoport, valamint a 2-ciano-etil-csoport, továbbá a (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-metil-csoport, így a (2-metoxi-etoxi)-metil-csoport, benzil-oxi-metil-csoport, valamint a fenacil-csoport jön szóba. A védőcsoport lehasítása ismert módon, például a J. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis* [Wiley-Interscience (1980)] irodalmi helyen leírtak szerint történik. Így például a trifenil-metil-csoportot általában hidrolízissel, különösen sav jelenlétében, vagy hidrogenolízissel hidrogénező katalizátor jelenlétében, a 4-nitro-benzil-csoportot például hidrogenolízissel hidrogénező katalizátor jelenlétében, a metoxi- vagy etoxi-metil-csoportot például tri(kevés szénatomos alkil)-, így trietil- vagy tributil-ón-bromiddal való kezeléssel, a metil-tio-metil-csoportot például tri-fluor-ecetsavval, a 2-ciano-etil-csoportot például hidrolízissel, például nátrium-hidroxiddal, a 2-metoxi-etoxi-metil-csoportot például hidrolízissel, például sósavval, és a benzil-oxi-metil-csoportot és a fenacilcsoportot például hidrogenolízissel valamilyen hidrogénező katalizátor jelenlétében távolítjuk el.

A (III) általános képletű kiindulási anyagokhoz úgy jutunk, hogy egy fentebb leírt (IIc) általános képletű vegyületet egy (IIId) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben Y_4 jelentése nukleofug kilépőcsoport, így diazóniumcsoport vagy reakcióképes észterezett hidrox-



ilcsoport, bázis jelenlétében reagáltatunk, így olyan (II) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R_1 jelentése hidrogénatom, és azután az amino-védőcsoportot önmagában ismert módon bevezetjük.

c) eljárás:

Egy nukleofug Y_4 kilépőcsoport például egy diazónium-csoport vagy egy fentebb meghatározott reakcióképes észterezett hidroxilcsoport. Y_4 jelentése előnyösen halogénatom, így klór- vagy brómatom, vagy szulfonil-oxi-, így metánszulfonil-oxi- vagy 4-nitro-fenil-szulfonil-oxi-csoport.

A reagáltatás önmagában ismert módon, előnyösen az előzőekben felsorolt bázisok egyikének jelenlétében történik.

A kiindulási anyag részben ismert, illetve önmagában ismert módon előállítható.

A (IVa) általános képletű kiindulási anyag előállítása például a b) eljárásban a (III) általános képletű vegyület előállításával összefüggésben leírt módon történhet.

d) eljárás:

Y_6 nukleofug kilépőcsoportként különösen reakcióképes észterezett hidroxilcsoport jön számításba, amely például az előzőekben leírt jelentéssel bír.

A reagáltatás önmagában ismert módon, előnyösen az előzőekben felsorolt valamelyik bázis jelenlétében történik.

A reakciót előnyösen olyan (Va) általános képletű vegyülettel végezzük, amelyben R_3 jelentése karboxilcsoporttól eltérő. Különösen előnyösen megy végbe a reakció olyan (Va) általános képletű vegyülettel, amelyben R_1 je-

lentése hidrogénatomtól eltérő.

A kiindulási anyag részben ismert, illetve önmagában ismert módon előállítható.

Az (Va) általános képletű vegyület előállításához például egy (IIc) általános képletű vegyületből indulunk ki, és azt a c) eljáráshoz hasonlóan egy (IVb) illetve (IVc) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, és előnyösen az előzőekben felsorolt bázisok valamelyikének jelenlétében dolgozunk.

e) eljárás:

A reakciót önmagában ismert módon végezzük.

A redukív alkilezés ($Y_7 =$ oxocsoport) a szokásos redukálószeres jelenlétében történik, míg a szubsztitúciós N-alkilezést ($Y_7 =$ reakcióképes észterezett hidroxilcsoport és hidrogénatom) előnyösen az előzőekben meghatározott valamelyik bázis jelenlétében valósítjuk meg.

A kiindulási anyag részben ismert, illetve önmagában ismert módon előállítható.

Az előző eljárásváltozatokban alkalmazott kiindulási anyagot, illetve annak előállítását részben a 4 477 464 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik.

Egy fenti eljárással vagy más módon kapható (I) általános képletű vegyület önmagában ismert módon egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítható.

Amennyiben a változók egyike aminocsoport, a megfelelő (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon N-(ar)alkilezhetjük; ugyanígy a karbamoilcsoportot illetve a

karbamoilcsoportot tartalmazó csoportot N-(ar)alkilezhetjük. Az (ar)alkilezés például egy (aril)-(1-7 szénatomos alkil)-halogeniddel, például -bromiddal vagy -jodiddal, (aril)-(1-7 szénatomos alkánszulfonáttal, például metánszulfonáttal vagy p-toluolszulfonáttal, vagy egy di(1-7 szénatomos alkil)-szulfáttal, például dimetil-szulfáttal, előnyösen bázikus körülmények között, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében, és előnyösen fázisátvivő katalizátorok, így tetrabutil-ammónium-bromid vagy benzil-trimetil-ammónium-klorid jelenlétében történik, mimellett azonban erősen bázikus kondenzálószerrek, így alkálifém-amidok, -hidridek vagy -alkoholátok, például nátrium-amid, nátrium-hidrid vagy nátrium-etanolát alkalmazása is szükséges lehet.

Egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 jelentése hidrogénatom, önmagában ismert módon olyan (I) általános képletű vegyületté acilezhetünk, amelyben R_1 jelentése acilcsoport. A reakciót például egy R_1 -OH általános képletű vegyülettel vagy annak egy reakcióképes származékával végezzük. Az R_1 -OH általános képletű vegyület reakcióképes származéka például az abból levezethető reakcióképes anhidrid.

Az R_1 -OH általános képletű sav anhidridje szimmetrikus vagy előnyösen vegyes, például szervetlen savval, így savhalogeniddel, különösen savkloriddal (amely például a megfelelő savból tionil-kloriddal, foszfor-pentakloriddal vagy oxalil-kloriddal kapható, savklorid-módszer), aziddal (amely például egy megfelelő sav-észterből a megfelelő hidrazid előállításával és annak salétromsavas kezelésével kapható;



azid-módszer), szénsav-félészterrel, például szénsav-(kevés szénatomos alkil)-félészterrel [amely például a megfelelő sav klór-hangyasav-(kevés szénatomos alkil)-észterrel vagy egy 1-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-2-(kevés szénatomos alkoxi)-1,2-dihidrokinolinnal, például 1-(etoxi-karbonil)-2-etoxi-1,2-dihidrokinolinnal kapható; vegyes O-alkil-szénsav-anhidrid módszer], dihalogénezett, különösen diklórozott foszforsavval (amely például a megfelelő savból foszfor-oxi-kloriddal kapható; foszfor-oxi-klorid-módszer), más foszforsav-származékokkal (például olyanokkal, amelyek fenil-N-fenil-foszforamido-kloridáttal kaphatók) vagy foszforossav-származékokkal alkotott vegyes anhidridek, vagy szerves savakkal alkotott anhidridek, így szerves karbonsavakkal alkotott vegyes anhidridek [amelyek a megfelelő savból egy adott esetben helyettesített kevés szénatomos alkán- vagy fenil-(kevés szénatomos alkán)-karbonsavhalogeniddel, például fenil-ecetsav-, píválsav- vagy trifluor-ecetsavkloriddal kaphatók, vegyes karbonsavanhidrides módszer) vagy szerves szulfonsavakkal (amelyek például a megfelelő sav sójának, így alkálifém-sójának egy megfelelő szerves szulfonsav-halogeniddel, így kevés szénatomos alkán- vagy aril-, például metán- vagy p-toluolszulfonsavkloriddal való kezelésével kaphatók; vegyes szulfonsavanhidrid módszer), valamint szimmetrikus anhidrid [amely például a megfelelő sav egy karbodiimid vagy 1-(dietil-amino)-propin jelenlétében végzett kondenzálásával kapható; szimmetrikus anhidrid módszer] alkotott anhidrid lehet.

Az amidkötés kialakításához a kondenzációt önmagában



ismert módon, például a "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie" (4. kiadás, 15/II kötet, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974), "The Peptides" 1. és 2. kötet (E. Gross és J. Meienhofer, Academic Press, London és New York, 1979/1980) vagy M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis" (Springer-Verlag, Berlin, 1984) standard munkákban leírtak szerint végezzük.

A kondenzációt egy szokásos kondenzálószer jelenlétében valósíthatjuk meg. Ilyen szokásos kondenzálószer például egy karbodiimid, például a dietil-, dipropil-, N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid vagy különösen a diciklohexil-karbodiimid, továbbá alkalmas karbonil-vegyületek, például a karbonil-diimidazol, 1,2-oxazólium-vegyületek, például a 2-etil-5-fenil-1,2-oxazólium-3'-szulfonát és a 2-(terc-butyl)-5-metil-izoxazólium-perklorát vagy egy alkalmas acil-amino-vegyület, például a 2-etoxi-1-(etoxi-karbonil)-1,2-dihidrokinolin, továbbá aktívált foszforsav-számrazékok, például difenil-foszforil-azid, dietil-foszforil-cianid, fenil-N-fenil-foszforamido-kloridát, bisz(2-oxo-3-oxazolidinil)-foszfinsav-klorid vagy 1-(benzotriazolil-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluoro-foszfát.

Kívánt esetben egy szerves bázist, például nagy térkitöltésű csoportokat tartalmazó tri(kevés szénatomos alkil)-amint, például etil-diizopropil-amint vagy egy heterogyűrűs bázist, például piridint, 4-(dimetil-amino)-piridint vagy előnyösen N-metil-morfolint adunk a reakcióelegyhez.

A savanhidrid és amin kondenzációja például szervesetlen karbonátok, például alkálifém-karbonátok vagy -hidrogén-kar-

bonátok, így nátrium- vagy kálium-karbonát vagy -hidrogén-karbonát (általában egy szulfáttal együtt) jelenlétében történhet.

A kondenzációt előnyösen közömbös poláris aprotikus, előnyösen vízmentes oldószerben vagy oldószerelegyben, például egy karbonsavamidban, így formamidban vagy dimetil-formamidban, halogénezett széhidrogénben, például metiléndikloridban, szén-tetrakloridban vagy klór-benzolban, ketonban, például acetonban, gyűrűs éterben, például tetrahidrofuranban, észterben, például etil-acetátban vagy nitrilben, például acetonitrilben, vagy ezek elegyében, adott esetben csökkentett vagy emelt hőmérsékleten, például kb. -40°C és kb. $+100^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen kb. -10°C és kb. $+50^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, és adott esetben közömbös gázatmoszférában, például nitrogénben végezzük.

A reakcióképes savszármazékot in situ is képezhetjük.

Az olyan (I) általános képletű vegyületekben, amelyek észterezett karboxilcsoport helyettesítőt tartalmaznak, az ilyen csoportokat például hidrolízissel, például bázikus szerek vagy savas szerek, így ásványi sav jelenlétében szabad karboxilcsoporttá alakíthatjuk. A terc-butil-oxi-karbonil-csoportot például önmagában ismert módon, így trihalogén-, például trifluor-ecetsavval, előnyösen vízmentes körülmények között, és a benzil-oxi-karbonil-csoportot például katalitikus hidrogénezéssel, hidrogénező katalizátor jelenlétében, például a későbbiekben leírt módon szintén karboxilcsoporttá alakíthatjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket továbbá,

amelyek helyettesítőként karboxilcsoportot tartalmaznak (különösen amikor R_3 jelentése karboxilcsoporttól eltérő), ezt a csoportot például alkohollal, így kevés szénatomos alkanollal, alkalmas észterezőszer, így valamilyen savas reagens, például szervetlen vagy szerves sav vagy Lewis sav, például cink-klorid, vagy egy vízmegkötő kondenzálószer, például valamilyen karbodiimid, így N,N'-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében, vagy egy diazoreagenssel, így egy diazo(keves szénatomos alkán)nal, például diazometánnal való kezeléssel egy megfelelő észterezett karboxilcsoporttá alakíthatjuk. Ugyanezeket a származékokat kaphatjuk, amikor az (I) általános képletű vegyületet, amelyben a karboxilcsoport szabad formában vagy só, például ammónium- vagy fém-, például alkálifém-, így nátrium- vagy káliumsó formájában van jelen, egy 1-7 szénatomos alkil-halogeniddel, például metil- vagy etil-bromiddal vagy -jodiddal, vagy szerves szulfonsavészterrel, így egy megfelelő 1-7 szénatomos alkil-észterrel, például metánszulfonsav- vagy p-toluolszulfonsav-metil-észterrel vagy etil-észterrel reagáltatjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek észterezett karboxilcsoport helyettesítőt tartalmaznak, például egy alkohollal, általában a kiindulási anyag észterezett karboxilcsoportjának megfelelő alkoholnál magasabb alkohollal, alkalmas átészterezőszer, így bázikus anyagok, például alkálifém-(1-7 szénatomos alkanoát), -(1-7 szénatomos alkanolát) vagy -cianid, így nátrium-acetát, -metanolát, -etanolát, -terc-butanolát vagy -cianid vagy alkalmas savas szerek jelenlétében, adott esetben a keletkező alkohol

például desztillációval történő eltávolítása közben egy másik (I) általános képletű észtervegyületté alakíthatjuk. Kiindulhatunk megfelelő (I) általános képletű, úgynevezett aktív észterből is, amely helyettesítőként aktív észterezett karboxilcsoportot tartalmaz (ld. a későbbiekben), és ezeket egy 1-7 szénatomos alkanollal reagáltatva egy másik észterre alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületben, amely helyettesítőként karboxilcsoportot tartalmaz, ezt a csoportot először reakcióképes származékká, így anhidriddé (vegyes anhidriddé is), sav-halogeniddé, például kloriddá (például tionil-halogeniddel, így tionil-kloriddal történő kezeléssel), hangyasav-észterrel, például (1-7 szénatomos alkil)-észterrel alkotott anhidriddé (például egy só, így ammónium- vagy alkálifémsó halogén-, így klór-hangyasav-észterrel, például 1-7 szénatomos észterrel végzett kezelésével), vagy aktivált észterré, így ciano-metil-, nitro-fenil-, például 4-nitro-fenil- vagy polihalogén-fenil-, például pentaklór-fenil-észterre alakíthatjuk (például egy megfelelő hidroxivegyülettel alkalmas kondenzálószer, így például N,N'-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében végzett kezeléssel), és egy ilyen reakcióképes származéket azután a megfelelő alkoholkomponenssel viszünk reakcióba, és így a megfelelő (I) általános képletű észtervegyülethez jutunk. Emellett ezeket közvetlenül vagy közbenső vegyületeken keresztül is megkaphatjuk; így például egy karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület aktív észterét, így 4-nitro-fenil-észterét először egy 1-helyettesítetlen imida-

zollal reagáltatjuk, és azután az így keletkezett 1-imidazolil-karbonil-vegyületet egy megfelelő észterkomponenssel visszük reakcióba.

Ha egy aromás gyűrű helyettesítőként hidrogénatomot tartalmaz, ezt a hidrogénatomot halogénezőszer segítségével a szokásos módon, például brómmal, hipobrómsavval, acilhipobromittal vagy más szerves brómvegyülettel, például N-bróm-szukcinimiddal, N-bróm-acetamiddal, N-bróm-ftálimiddal, piridínium-perbromiddal, dioxán-dibromiddal, 1,3-dibróm-5,5-dimetil-hidantoinnal vagy 2,4,4,6-tetrabróm-2,5-ciklohexán-dién-1-onnal, brómatommal vagy elemi klórral például halogénezett szénhidrogénben, így kloroformban, hűtés közben, például kb. -10°C -on klóratommal helyettesíthetjük.

Amennyiben egy aromás gyűrű aminocsoportot tartalmaz, ezt a csoportot a szokásos módon, például nitrittel, így nátrium-nitrittel, megfelelő protonsav, így ásványi sav jelenlétében diazotálhatjuk, miközben a reakcióhőmérsékletet előnyösen kb. 5°C alatt tartjuk. Az így kapott, só formában jelenlevő diazóniumcsoportot a szokásos eljárásokkal, például a következőképpen helyettesíthetjük: hidroxilcsoporttal a víz jelenlétében történő fenollá főzés analógiájára; alkoxicssoporttal egy megfelelő alkohollal való kezeléssel, amihez energiát kell befektetni; fluoratommal a Schiemann-reakció analógiájára a megfelelő diazónium-tetrafluor-borát termolíziséhez hasonlóan; vagy klór-, bróm- vagy jódatommal vagy cianocsoporttal a Sandmeyer-reakció analógiájára egy megfelelő Cu(I) -sóval reagáltatva, majd kb. 5°C alá hűtve és végül például kb. $60-150^{\circ}\text{C}$ -ra melegítve.



A találmány különösen a példákban leírt eljárásokra vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyület sóit önmagában ismert módon állíthatjuk elő. Így például az (I) általános képletű vegyület savaddíciós sóit úgy kapjuk, hogy a vegyületet egy alkalmas savval vagy egy megfelelő ioncserélőreagenssel kezeljük. Az (I) általános képletű vegyület sóit a szokásos módon szabad (I) általános képletű vegyületté alakíthatjuk, oly módon, hogy a savaddíciós sóit alkalmas bázikus szerrel vagy megfelelő ioncserélőreagenssel kezeljük.

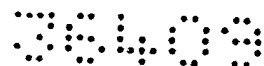
Az (I) általános képletű vegyület sóit önmagában ismert módon az (I) általános képletű vegyület egy másik sójává alakíthatjuk.

Az előállítási módtól illetve a reakciókörülményektől függően a sóképző, különösen bázikus tulajdonságú (I) általános képletű vegyületet szabad formában vagy só formájában kaphatjuk.

A szabad formában és só formájában levő (I) általános képletű vegyület közötti szoros kapcsolat következtében az előzőekben és a későbbiekben a szabad (I) általános képletű vegyületen illetve sóján értelem- és célszerűen adott esetben a megfelelő sóit illetve a szabad (I) általános képletű vegyületet is értjük.

Az (I) általános képletű vegyületek, ezen belül a sóképző vegyületek sói hidrát formájában is képződhetnek és/vagy például a kristályosításhoz használt oldószert is magukban foglalhatják.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik a kiin-



dulási anyag és a munkamódszer megválasztása szerint a lehetséges izomerek egyike vagy azok keveréke formájában, például az aszimmetriás szénatomok abszolút és relatív konfigurációinak száma szerint tiszta izomerként, így anti-pód és/vagy diasztereomerként vagy izomerkeverék, így enantiomerelegy, például racemát, diaszteremerelegy vagy racemátelegy formájában létezhetnek.

A kapott diaszteremerelegyek és racemátelegyek az alkotórészek fizikai-kémiai tulajdonságában mutatkozó különbségek alapján a tiszta diasztereomerekre vagy racemátokra szétválaszthatók például frakcionált kristályosítással. Az enantiomerelegyeket, így racemátokat ismert módon az optikai anti-pódokra bonthatjuk, például optikailag aktív oldószerből történő átkristályosítással, királis adszorbensen történő kromatografálással, alkalmas mikroorganizmusok segítségével, specifikus immobilizált enzimekkel végzett hasítással, zárványvegyületek képzésével, például királis koronaéterek alkalmazásával, amikor csak az egyik enantiomer képez komplexet, vagy diasztereomer sóvá alakítással, például egy bázikus végtermékracemátot egy optikailag aktív savval, így karbonsavval, például borkő- vagy almasavval, vagy szulfonsavval, például kámforszulfonsavval diasztereomer sóvá alakítunk, és az ily módon kapott diasztereomerelegyet, például a komponensek eltérő oldékonysága alapján a diasztereomerekre választhatjuk szét, amelyekből a kívánt enantiomer megfelelő szer segítségével szabaddá tehető.

A találmány az eljárások olyan kiviteli módjait is magában foglalja, amelyek esetén az eljárás bármelyik lépésé-



ben közbenső termékként kapható vegyületből indulunk ki, és a hiányzó lépéseket elvégezzük, vagy egy kiindulási anyagot származéka illetve sója és/vagy racemátja illetve antipódja formájában alkalmazunk vagy különösen a reakció körülményei között képezünk.

A jelen találmány eljárásának megvalósításakor előnyösen olyan kiindulási anyagokat és közbenső termékeket használunk, amelyek a különösen értékesként említett (I) általános képletű vegyületekhez vezetnek. Az (I) általános képletű vegyület előállítására alkalmas új kiindulási anyagok és közbenső termékek, azok alkalmazása és előállítási eljárása szintén a találmány tárgyát képezi, ezekben az A, X, X₁, R₁, R₂, R₃ és R₄ helyettesítők jelentése az (I) általános képletű vegyületre megadott.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik előnyösen gyógyászatilag alkalmazható készítmény formájában állati és emberi test megelőző és/vagy terápiás kezelési eljárásában, különösen olyan betegségek kezelésére alkalmazhatók, amelyek az AT₂ receptorok stimulálása illetve blokkolása révén alakulnak ki.

A találmány ezért gyógyászati készítményekre, amelyek hatóanyagként egy szabad formában vagy gyógyászatilag alkalmazható só formájában levő (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, valamint ezek előállítására alkalmas eljárásra is vonatkozik. Ezek a gyógyászati készítmények a melegvérűeknek enterálisan, így orálisan, továbbá rektálisan vagy parenterálisan adagolhatóak, és a gyógyhatású anyagot önmagában vagy szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal

együtt tartalmazzák. A gyógyászati készítmények például kb. 0,1% és kb. 100% közötti, előnyösen kb. 1% és kb. 60% közötti mennyiségű hatóanyagot foglalnak magukban. Az enterálisan illetve parenterálisan adagolható készítmények dózisegység formájúak, így drázsék, tabletták, kapszulák vagy kúpok, továbbá ampullák. Ezeket önmagában ismert módon, például a hagyományos keverési, granulálási, drázsírozási, oldási vagy liofilizálási eljárással állítjuk elő. Így orális adagolásra alkalmas gyógyászati készítményt kaphatunk, ha a hatóanyagot szilárd hordozóanyaggal elegyítjük, a kapott keveréket adott esetben granuláljuk, és a keveréket illetve granulátumot, kívánt vagy szükséges esetben alkalmas segédanyagok hozzáadása után tablettákká vagy drázsémagokká feldolgozzuk.

Megfelelő hordozóanyagok különösen a töltőanyagok, így a cukrok, például a laktóz, szacharóz, mannit vagy szorbit, a cellulóz-készítmények és/vagy a kalcium-foszfátok, például a trikálcium-foszfát vagy kalcium-hidrogén-foszfát, továbbá kötőanyagok, így a keményítőcsiríz, például kukorica-, búza-, rizs- vagy burgonyakeményítő alkalmazásával, zselatin, tragantgumi, metil-cellulóz és/vagy polivinilpirrolidon, és, kívánt esetben szétesést elősegítő szer, így a fentebb említett keményítők, továbbá karboxi-metil-keményítő, térhálós polivinilpirrolidon, agar vagy alginsav vagy annak sója, így nátrium-alginát. A segédanyagok elsősorban a folyékonyságot szabályzó és kenőanyagok, például a kovasav, talkum, sztearinsav vagy annak sója, így magnézium- vagy kalcium-sztearát, és/vagy a polietilén-glikol. A drázsé-



magokat megfelelő, adott esetben gyomorsavnak ellenálló bevonattal látjuk el, amihez többek között tömény cukoroldatot, amely adott esetben arabmézgát, talkumot, polivinilpirrolidont, polietilén-glikolt és/vagy titán-dioxidot tartalmaz, megfelelő szerves oldószerrel vagy oldószerkelettel készült lakkoldatokat, a gyomorsavval szemben rezisztens bevonathoz megfelelő cellulóz-készítményeket, így acetilcellulóz-ftalátot vagy hidroxipropilmetilcellulóz-ftalátot alkalmazunk. A tablettákhoz vagy drázsébevonatokhoz színezékeket vagy festékeket adhatunk például azonosítás vagy a különböző hatóanyag dózisok megkülönböztetése céljából.

További orálisan alkalmazható gyógyászati készítmények a kemény zselatin kapszulák valamint a lágy, zselatinból és egy lágyítóból, például glicerinből vagy szorbitból készült kapszulák. A kemény kapszulák a hatóanyagot granulátum formájában, például töltőanyaggal, így laktózzal, kötőanyaggal, így keményítővel és/vagy síkosítóanyaggal, így talkummal vagy magnézium-sztearáttal, és adott esetben stabilizátorokkal együtt tartalmazhatják. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyösen alkalmas folyadékban, így zsíros olajokban, paraffinolajban vagy folyékony polietilén-glikolokban van oldva vagy szuszpendálva, amihez még stabilizátorokat is adhatunk.

Rektálisan alkalmazható gyógyászati készítményként például a kúpok jöhetnek számításba, amelyek a hatóanyagot egy kúpalapmasszával kombinálva tartalmazzák. Kúpalapanyagként például természetes vagy szintetikus triglicerid-



dek, paraffinszénhidrogének, polietilénglikol és magasabb alkanolok felelnek meg. Alkalmazhatunk továbbá zselatin rektális kapszulákat is, amelyek a hatóanyagot egy alapmasszaanyaggal együtt tartalmazzák. Alapmasszaanyagként például folyékony trigliceridek, polietilénglikol és paraffinszénhidrogének jönnek szóba.

Parenterális adagolásra elsősorban egy vízoldható formában, például vízoldható só formájában levő hatóanyag vizes oldatai, továbbá a hatóanyag szuszpenziói, így megfelelő olajos injekciós szuszpenziói alkalmasak, amelyhez alkalmas lipofil oldószert vagy vivőanyagot, így zsíros olajat, például szézamolajat vagy szintetikus zsírsavésztert, például etil-oleátot vagy trigliceridet alkalmazunk, vagy vizes injekciós szuszpenziók, amelyek viszkozitásnövelő anyagot, például nátrium-karboxi-metil-cellulózt, szorbitot és/vagy dextránt, és adott esetben stabilizátorokat is tartalmaznak.

A hatóanyag adagolása kőlféle tényezőktől, így az adagolás módjától, a melegvérű fajától, korától és/vagy egyedi állapotától függ. Normális esetben egy 75 kg testtömegű beteg napi dózisa orális adagolás esetén megközelítőleg 10 mg és kb. 2250 mg, különösen kb. 10 mg és kb. 250 mg között változik.

A következő példák a fentebb leírt találmányt szemléltetik; ezek azonban a találmány körét semmilyen módon nem korlátozzák.



1. példa

3-(S)-{[1-(S)-Karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin

1,5 g 3-(S)-[(S)-1-(etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepint 36 ml metanolban oldunk, az oldathoz 5 ml 2n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és az elegyet 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet 1 n sósavval megsavanyítjuk, két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves fázist két alkalommal vízzel mossuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot kevés dietil-éterben felvesszük és a kristályosodás spontán megkezdődik. Az anyagot kiszűrjük, és egy éjszakán át 80°C-on nagy vákuumban szárítjuk. Op: 120-122°C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő.

a) (S)-3-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-5-(p-izopropil-benzil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-4-on

44 g (S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,3-dihidro-1,5(5H)-benzoxazepin-4-ont [Chem. Pharm. Bull. 34, 1128 (1986)] 450 ml abszolút dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 44 g kálium-karbonátot adunk, és az elegyet 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 32 g p-izopropil-benzil-klorid első harmadát és 1,4 g kálium-jodidot adunk hozzá, majd szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük. Ezt követően a második harmadrész p-izopropil-benzil-klori-



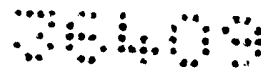
dot adjuk az elegyhez, majd további 24 óra eltelte után a harmadik harmadot, és a hozzáadás után a keverést még 48 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet nagy vákuumban bepároljuk, etil-acetátban felvesszük, vízzel, hígított sósavval és ismét vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. 900 g szilikagélen végzett gyors kromatografálás eredményeként, amelyhez petroléter és etil-acetát = 4:1 térfogatarányú elegyét használjuk, a terméket gyanta formájában kapjuk. R_f -érték: 0,33 (hexán:etil-acetát = 1:4).

b) (S)-3-Amino-5-(izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-hidroklorid

55 g (S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-5-(p-izopropil-benzil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-4-ont 180 ml kb. 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatban oldunk, amikor habképződés lép fel. Két órás keverés után az okkersárga szuszpenziót bepároljuk, és a maradékot dietil-éterből átkristályosítjuk. A higroszkópos termék 215°C-on bomlás közben olvad.

c) 3-(S)-[1-(S)-(Etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin

1,5 g (S)-3-amino-5-(izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidroklorid, 2,93 g (R)- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-4-ciklohexil-vaajsav-etil-észter [Helv. Chim. Acta 71(2), 337 (1988)], 1,85 ml N-metil-morfolin és 2 ml dimetil-formamid elegyét 3 napon át 75°C-on



melegítjük. A reakcióelegyet bepároljuk, és gyors kromatográfiás eljárással 230 g szilikagélen (futtatószer: hexán:etil-acetát = 4:1) elválasztjuk. A terméket színtelen gyantás anyagként kapjuk; R_f -érték: 0,36 (hexán:etil-acetát = 4:1).

2. példa

3-(R)-{[1-(S)-Karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin

Az 1. példához hasonló módon járunk el, 1,3 g 3-(R)-{[1-(S)-(etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepinből indulunk ki. A kristályosítást pentánból végezzük, így 80°C-on olvadó amorf anyagot kapunk. R_f -érték: 0,5 (metilén-diklorid:metanol:tömény ammónia = 60:10:1). A kristályosítás dietil-éterből történik.

A kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

a) (R)-3-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-5-(p-izopropil-benzil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-4-on

Az 1a) példában leírthoz hasonlóan járunk el, 4,8 g (R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-onból, [amelyet az (S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-onhoz hasonlóan, N-Boc-(D)-szerinből kiindulva állítunk elő], 4,4 g p-izopropil-benzil-kloridból, 2,9 g kálium-karbonátból és 166 mg kálium-jodidból indulunk ki. R_f -érték: 0,33 (hexán:etil-acetát = 4:1).

b) (R)-3-Amino-5-(izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetra-
hidro-1,4-benzoxazepin-hidroklorid

Az 1b) példában leírthoz hasonló módon, 6,1 g (R)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-5-(p-izopropil-benzil)-1,5-benzoxazepin-4-onból kiindulva állítjuk elő. Op. 214°C (bomlik).

c) 3-(R)-[1-(S)-(Etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil-amino]-
5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benz-
oxazepin

Az 1c) példában leírthoz hasonló módon, (R)-3-amino-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridból, 2,93 g (R)- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonyl]-oxi}-4-ciklohexil-vaajsav-etil-észterből és 1,85 ml N-metil-morfolinból kiindulva állítjuk elő. Színtelen gyanta, R_f -érték: 0,36 (hexán:etil-acetát = 4:1).

3. példa

Hasonló módon, például az 1. vagy 2. példában leírtak szerint állíthatjuk elő a következő vegyületeket:

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin; op. 200°C;

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin; hidroklorid op: 120°C;



3-(R)-{[1-(S)-karboxi-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-izobutil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

hidroklorid op: 160°C (bomlik);

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-butyl]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin; hidroklorid op:
100°C;

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-butyl]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-pentil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin; hidroklorid op:
145°C (bomlik);

3-(S)-{[1-(R)-karboxi-pentil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin; hidroklorid op:
130°C (bomlik);

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-izopentil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-
-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
hidroklorid op: 155°C (bomlik);

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-izopentil]-amino}-5-(p-izopropil-
-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-izo-
propil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
hidroklorid op: 166°C (bomlik);

3-(S)-{[1-(R)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-izo-
propil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;



3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

hidroklorid op: 100°C;

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-(p-metoxi-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin; hidroklorid op: 110°C;

3-(S)-{[1-(R)-karboxi-2-(p-metoxi-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin; hidroklorid op: 120°C;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-(p-fluor-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin; hidroklorid op: 90°C;

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-2-(p-fluor-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

hidroklorid op: 191-195°C;

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin.

4. példa

Hasonlóképpen, például az 1. példában leírt módon állíthatjuk elő a 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepint
400 mg 3-(S)-{[1-(S)-(etoxi-karbonil)-etil]-amino}-5-(p-



izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepinből híg vizes nátrium-hidroxid-oldattal végzett hidrolízissel. Op. 200°C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

3-(S)-{[1-(S)-(Etoxi-karbonil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin

Az 1c) példához hasonlóan, 600 mg (R)-3-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-5-(p-izopropil-benzil)-1,5(5H)-benzoxazepin-hidrokloridból, 1,57 g (R)- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-propionsav-etil-észterből és 0,76 ml N-metil-morfolinból kiindulva állítjuk elő. Rf-érték: 0,27 (hexán:etil-acetát = 2:1).

(R)- α -{[(4-Nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-propionsav-etil-észtert az 1c) példában leírt szulfonsavészterhez hasonlóan, 10,3 g D-tejsav-etil-észterből, 21,3 g 4-nitrobenzolszulfokloridból és 14,6 ml trietil-aminből kiindulva állítunk elő. Rf-érték: 0,44 (hexán:etil-acetát = 2:1).

5. példa

Hasonlóképpen, például az 1. példában leírt módon állíthatunk elő 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-metil-butil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot 650 mg 3-(S)-{[1-(S)-(benzil-oxi-karbonil)-3-metil-butil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepinből kiindulva, szobahőmérsékleten, 20 ml dioxánban, 300 mg 10%-os szénhordozós

palládiumkatalizátor jelenlétében környezeti nyomáson végzett hidrogénezéssel. A katalizátor kiszűrése után a terméket 3,7 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezelve hidrogén-kloriddá alakítjuk. Op. 155°C (bomlik).

A kiindulási anyagot például a következőképpen állítjuk elő:

15 g D-leucint 172 ml 1 n vizes kénsavoldatba mérünk jeges hűtés közben, és 1 óra alatt 11,8 g nátrium-nitrit 45 ml vízzel készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióoldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, azután a pH-ját nátrium-hidrogén-karbonáttal 6-ra állítjuk, az elegyet kb. 60 ml-re bepároljuk, és 40%-os foszforsavval a pH-ját 3-ra állítjuk. Három alkalommal tetrahidrofuránnal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket toluollal több alkalommal bepároljuk. A maradékhoz hexánt adunk, amikor is az (R)- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-4-metil-valeriánsav fehér kristályok formájában kiválik. Op. (szárítás után): 60-62°C.

13,5 g (R)- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-4-metil-valeriánsavat 42,1 ml benzilalkohollal és 2,3 ml tionil-kloriddal 6 órán át vízleválasztó alkalmazásával visszafolytatás közben forralunk. A sötétsárga oldatot lehűtés után bepároljuk, a maradékot etil-acetátban felvesszük, sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot desztilláljuk, és a tiszta benzil-észtert 16 Pa nyomáson 118-120°C-on kapjuk.

Az (R)- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-2-(4-metil-valeriánsav)-benzil-észtert az 1c) példában leírt



szulfonsavészterhez hasonlóan állítjuk elő 12,5 g 2-(R)-
-hidroxi-5-valeriánsav-benzil-észterből, 13,7 g 4-nitro-
benzolszulfokloridból és 9,4 ml trietil-aminből. Rf-érték:
0,44 (hexán:etil-acetát = 2:1). Rf-érték: 0,46 (hexán:etil-
-acetát = 2:1).

A 3-(S)-{[1-(S)-(benzil-oxi-karbonil)-1-izobutil]-
amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzoxazepint az 1c) példában leírthoz hasonlóan, 600 mg
(S)-3-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-5-(p-izopropil-benzil)-
1,5(5H)-benzoxazepin-hidrokloridból, 2,1 g (R)- α -{[(4-nitro-
-fenil)-szulfonil]-oxi}-4-metil-valeriánsav-benzil-észterből
és 0,76 ml N-metil-morfolinból állítjuk elő. Rf-érték: 0,56
(hexán:etil-acetát = 2:1).

6. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint
állíthatjuk elő a 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-metil-propil]-
-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzoxazepin-hidrokloridot 600 mg 3-(S)-{[1-(S)-(benzil-oxi-
-karbonil)-1-izopropil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-
-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepinből szobahőmérsékleten,
200 mg 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlété-
ben, 20 ml dioxánban környezeti nyomáson végzett hidrogé-
nezéssel. A katalizátor kiszűrése után a terméket 3,7 n
etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezelve hidrokloriddá
alakítjuk. Op. 160°C (bomlik).

A kiindulási anyagot például a következőképpen állít-
hatjuk elő:



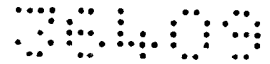
A 3-(S)-{[1-(S)-(benzil-oxi-karbonil)-1-izobutil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridból, 1,77 g (R)- α -(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-3-metil-vaajsav-benzil-észterből (Tetrahedron 19, 6623, 1990) és 0,76 ml N-metil-morfolinból kiindulva állítjuk elő. Rf-érték: 0,26 (hexán:etil-acetát = 4:1).

7. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint állíthatunk elő 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot 520 mg 3-(S)-{[1-(S)-(benzil-oxi-karbonil)-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepinből szobahőmérsékleten, 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, 10 ml dioxánban, környezeti nyomáson végzett hidrogénezéssel. A hidrogénezés termékét 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal kezelve hidrokloriddá alakítjuk, majd szárítjuk. Op. 166°C (bomlik).

A kiindulási anyagot az 5. példához hasonlóan, az alábbiak szerint állíthatjuk elő:

1,5 g D-fenil-tejsavat környezeti nyomáson 2 órán át 0,25 g "Nishimura" katalizátor ($\text{Rh}_2\text{O}_3/\text{PtO}_2$, Degussa) jelenlétében 20 ml metanolban, környezeti nyomáson telítésig hidrogénezünk. A katalizátor kiszűrése és a szűrlet bepárolása után a terméket sárga olaj formájában kapjuk. Rf-érték:



0,52 (toluol: metilén-diklorid:etil-acetát:hangyasav = 16:40:40:4).

1,9 g (R)- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-3-ciklohexil-propionsavat 2,27 ml benzil-alkohollal és 0,1 ml tionil-kloriddal 20 órán át, vízleválasztó alkalmazása mellett visszafolyatás közben forralunk. Lehűtés után a sötétsárga oldatot bepároljuk, a maradékot etil-acetátban felveszük, sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Gyors kromatográfiás eljárással (eluálószer: petroléter:etil-acetát = 17:3) a tiszta terméket színtelen gyanta formájában különítjük el. Rf-érték: 0,27 (hexán:etil-acetát = 4:1).

Az (R)- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-3-ciklohexil-propionsav-benzilésztert az 1c) példában leírt szulfonsavészterhez hasonlóan kapjuk 1,9 g 2-(R)-3-ciklohexil-propionsav-benzil-észter, 1,8 g 4-nitro-benzolszulfoklorid és 1,21 ml trietil-amin reagáltatásával. Rf-érték: 0,41 (hexán:etil-acetát = 4:1).

837 mg (S)-3-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-5-(p-izopropil-benzil)-1,5(5H)-benzoxazepin-hidroklorid, 3,45 g (R)- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-3-ciklohexil-propionsav-benzil-észter, 1,06 ml N-metil-morfolin és 4 ml dimezil-formamid elegyét 3 napon át 75°C-on melegítjük. A reakcióelegyet ezután bepároljuk és gyors kromatográfiás eljárással 360 g szilikagélen elválasztjuk, eluálószerként petroléter és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használjuk. A terméket sárgás gyanta formájában kapjuk. Rf-érték: 0,25 (hexán:etil-acetát = 4:1).

8. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint állíthatjuk elő a 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot 0,41 g 3-(S)-{[1-(S)-(benzil-oxi-karbonil)-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepinből az 5. példához hasonlóan, 0,2 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 10 ml dioxánban végzett hidrogénezéssel. Op. 100°C, Rf-érték: 0,23 (metilén-diklorid:metanol:tömény ammónia = 60:10:1).

A kiindulási anyagot az 5. példához hasonlóan, például az alábbiak szerint kaphatjuk.

11 g D-fenil-tejsav-benzil-észterből, 10,5 g 4-nitro-benzolszulfokloridból és 6 ml trietil-aminből kiindulva (R)- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-3-fenil-propionsav-benzil-észtert kapunk. Rf-érték: 0,3 (etil-acetát:hexán = 1:4).

2,55 g (R)- α -{[(4-nitro)-szulfonil]-oxi}-3-fenil-propionsav-benzil-észtert, 800 mg (R)-3-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-5-(p-izopropil-benzil)-1,5(5H)-benzoxazepin-hidrokloridot és 0,88 ml N-metil-morfolint reagáltatunk, a terméket 1 kg szilikagélen petroléter és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyével gyorsan kromatografáljuk, így 3-(S)-{[1-(S)-(benzil-oxi-karbonil)-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepint kapunk sárga olaj formájában. Rf-érték: 0,19 (petroléter:etil-acetát = 3:1).



9. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint állíthatjuk elő a 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot 3-(S)-{[1-(S)-(etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepinből az 1. példához hasonlóan végzett hidrolízissel. A hidrokloridot 5 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal állítjuk elő. Rf-érték: 0,48 (metilén-diklorid:metanol:tömény ammónia = 60:10:1).

Az (R)- α -{[(4-nitro)-szulfonil]-oxi}-4-fenil-vajsav-etil-észter előállítását a Helv. Chim. Acta 71(2), 337, 1988 irodalmi helyen írják le.

10. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint állíthatjuk elő a 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepint 0,97 g 3-(S)-{[1-(S)-(etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepinből a 8. példához hasonlóan, 22 ml etanol, 10 ml víz és 1,55 g nátrium-hidroxid elegyével végzett hidrolízissel. Rf-érték: 0,23 (metilén-diklorid:metanol:tömény ammónia = 60:10:1). Op. 191-192°C.

A kiindulási anyagot például az alábbiak szerint kaphatjuk.

17 g (S)-3-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-5-(p-izopro-



pil-benzil)-1,5(5H)-benzoxazepin-hidrokloridot, 48,2 g (R)-
- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-4-fenil-vaajsav-etil-
-észtert és 19 ml N-metil-morfolint 12 órán át 80°C-on
melegítünk. Lehűlés után etil-acetátban felvesszük, vizes
nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, szárítjuk és
bepároljuk. Rf-érték: 0,34 (etil-acetát:hexán = 1:2).

11. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint
állíthatjuk elő a 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-pro-
pil]-amino}-5-(p-metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
-benzoxazepint 29,2 g 3-(S)-{[1-(S)-(etoxi-karbonil)-3-fe-
nil-propil]-amino}-5-(p-metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetra-
hidro-1,5-benzoxazepinből az 1. példához hasonlóan, 150 ml
etanol, 76 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldat és 25 ml víz ele-
gyével végzett hidrolízissel. A termék hidrokloridját meti-
lén-dikloridban hidrogén-kloridos kezeléssel kapjuk. Op.
124-127°C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állít-
hatjuk elő.

Az 1a) példában leírthoz hasonlóan 20 g (S)-3-(terc-
-butoxi-karbonil-amino)-2,3-dihidro-1,5(5H)-benzoxazepin-4-
-ont, 15 g p-metil-benzil-bromidot és 9,67 g kálium-(terc-
butilát)-ot 120 ml dimetil-formamidban reagáltatunk, így
(S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-5-(p-
metil-benzil)-1,5(5H)-benzoxazepin-4-ont kapunk. Rf-érték:
0,28 (etil-acetát:hexán = 1:4).

Az 1b) példában leírthoz hasonlóan 2 g (R)-3-(terc-

butoxi-karbonil-amino)-2,3,4,5-tetrahydro-5-(p-metil-benzil)-1,5(5H)-benzoxazepin-4-onból 15 ml etil-acetátban hidrogén-kloridos kezeléssel (S)-3-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-5-(p-metil-benzil)-1,5(5H)-benzoxazepin-hidrokloridot állítunk elő. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel eldolgozzuk, így a terméket bézs színű por formájában kapjuk. Rf-érték: 0,3 (metilén-diklorid:metanol = 95:5).

20 g ((S)-3-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-5-(p-metil-benzil)-1,5(5H)-benzoxazepin-hidrokloriból, 37,6 g (R)- α -{[(4-nitro-fenil)-szulfonil]-oxi}-4-ciklohexil-vajsav-etil-észterből és 8,6 ml N-metil-morfolinból kiindulva az 1c) példában leírthoz hasonlóan 3-(S)-{[1-(etoxi-karbonil)-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepint kapunk. A terméket petroléter és metil-terc-butyl-éter 7:1 térfogatarányú elegyével -78°C-on eldolgozzuk, így bézs színű port kapunk. Rf-érték: 0,19 (petroléter:etil-acetát = 4:1).

12. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint állíthatunk elő 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot az 5. példához hasonlóan, D-2-amino-vajsavból kiindulva. Op. 120°C, Rf-érték: 0,23 (metilén-diklorid:metanol:tömény ammónia = 60:10:1).



13. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint állíthatunk elő 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-butil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot az 5. példához hasonlóan, D-norvalinból kiindulva. Op. 100°C, Rf-érték: 0,27 (metilén-diklorid:metanol:tömény ammónia = 60:10:1).

14. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint állíthatunk elő 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-pentil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot és 3-(S)-{[1-(R)-karboxi-pentil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot.

1-(S)-izomer: op. 145°C, Rf-érték: 0,25 (metilén-diklorid:metanol:tömény ammónia = 60:10:1). A polárisabb etil-észter hidrolízisével kapjuk.

1-(R)-izomer: op. 130°C (bomlik). A nempoláris etil-észter hidrolízisével kapjuk; az 5. példával analóg módon, D,L-2-hidroxi-kapronsav-etil-észterből kiindulva.

Mindkét diasztereomert a 3-(S)-{[1-(S)-(etoxi-karbonil)-pentil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin vegyület gyors kromatografálásával különítjük el. Rf-érték: 0,33 és 0,23 (etil-acetát:petroléter = 15:85).



15. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint állíthatunk elő 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-(p-metoxi-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot és 3-(S)-{[1-(R)-karboxi-2-(p-metoxi-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot.

1-(S)-izomer: op. 120°C, Rf-érték: 0,22 (metilén-diklorid:metanol:tömény ammónia = 60:10:1). A nem-poláris metil-észter hidrolízisével kapjuk.

1-(R)-izomer: op. 110°C, Rf-érték: 0,18 (metilén-diklorid:metanol:tömény ammónia= 60:10:1). A poláris metil-észter hidrolízisével kapjuk; az 5. példával analóg módon, D,L-p-metoxi-fenil-alaninból kiindulva.

Mindkét diasztereomert a 3-(S)-{[1-(R/S)-(metoxi-karbonil)-2-(p-metoxi-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin vegyület gyors kromatografálásával különítjük el. Rf-érték: 0,3 és 0,28 (etil-acetát:petroléter 4).

16. példa

Hasonlóképpen, például az 1. példában leírt módon állíthatjuk elő a 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-(p-fluor-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot, amely 90°C-on olvad. Rf-érték: 0,24 (metilén-diklorid:metanol:tömény ammónia = 60:10:1); az 5. példához hasonlóan, D-p-fluor-fenil-alaninból kiindulva.

17. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint állíthatjuk elő a 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-(benzil-oxi)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepint, amely 178-182°C-on olvad; az 5. példához hasonlóan, D-benzil-szerinből kiindulva.

18. példa

Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint állíthatjuk elő a 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepint, amely 191-195°C-on olvad.

19. példa

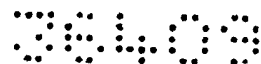
Hasonló módon, például az 1. példában leírtak szerint állíthatjuk elő a 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(m-metilil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-hidrokloridot. R_f-érték: 0,48 (metilén-diklorid:metanol:tömény ammónia = 60:10:1), az 1. példához hasonlóan, m-metil-benzil-kloridból kiindulva.

20. példa

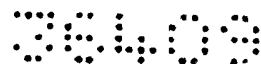
Hasonló módon, például az előző példák egyikében leírt módon állíthatjuk elő a következő vegyületeket:

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-amino-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-[p-(dimetil-



-amino)-benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-[p-(terc-
butil)-benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-metoksi-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-etil-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-nitro-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-fluor-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-klór-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-bróm-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-jód-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-
amino-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-[p-
(dimetil-amino)-benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-[p-
(terc-butil)-benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-
metoksi-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-



-etil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-nitro-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-fluor-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-klór-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-bróm-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-jód-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-amino-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-[p-(dimetil-amino)-benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-[p-(terc-butil)-benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-metoxi-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-etil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-nitro-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-fluor-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-klór-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;



- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-bróm-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-jód-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-amino-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-[p-(dimetil-amino)-benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-[p-(terc-butil)-benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-metoxi-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-etil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-nitro-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-fluor-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-klór-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-bróm-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-jód-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karbamoil-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karbamoil-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-izo-propil)-benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

- 3-(S)-{[1-(S)-karbamoil-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-izo-
propil)-benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karbamoil-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-
izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karbamoil-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-
metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karbamoil-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-metil)-
benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karbamoil-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-metil)-
benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-karbamoil-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-
metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-N-hidroxi-karbamoil-3-ciklohexil-propil]-
amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-N-hidroxi-karbamoil-3-fenil-propil]-amino}-5-
(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-N-hidroxi-karbamoil-2-fenil-etil]-amino}-5-
(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-N-hidroxi-karbamoil-2-ciklohexil-etil]-amino}-
5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-N-hidroxi-karbamoil-3-ciklohexil-propil]-
amino}-5-(p-metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzoxazepin;
- 3-(S)-{[1-(S)-N-hidroxi-karbamoil-3-fenil-propil]-amino}-5-



(p-metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-N-hidroxi-karbamoil-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-
metil)-benzil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-N-hidroxi-karbamoil-2-ciklohexil-etil]-amino}-
5-(p-metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzoxazepin.

21. példa

Tablettákat, amelyek mindegyike 50 mg hatóanyagot, például 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepint tartalmaz, a következőképpen állíthatunk elő.

Összetétel (10 000 tablettához):

Hatóanyag	500,0 g
Laktóz	500,0 g
Burgonyakeményítő	352,0 g
Zselatin	8,0 g
Talkum	60,0 g
Magnézium-sztearát	10,0 g
Szilícium-dioxid (nagydiszperzitású)	20,0 g
Etanol	q.s.

A hatóanyagot a laktózzal és 292 g burgonyakeményítővel összekeverjük, a keveréket a zselatin alkoholos oldatával megnedvesítjük és egy szitán keresztül granuláljuk. Szárítás után hozzákeverjük a burgonyakeményítő maradékát, a talkumot, a magnézium-sztearátot és a nagydiszperzitású szilícium-dioxidot, és a keveréket 145,0 mg tömegű és 50,0 mg



hatóanyagtartalmú tablettákká préseljük, kívánt esetben törőrovátkákkal, az adagolás finomabbá tételére.

22. példa

Lakkal bevont tablettákat, amelyek mindegyike 100 mg hatóanyagot, például 3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepint tartalmaz, a következőképpen állít-hatunk elő.

Összetétel (1000 tablettához):

Hatóanyag	100,00 g
Laktóz	100,00 g
Kukoricakeményítő	70,00 g
Talkum	8,50 g
Kalcium-sztearát	1,50 g
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	2,36 g
Sellakk	0,64 g
Víz	q.s.
Metilén-diklorid	q.s.

A hatóanyagot, a laktózt és 40 g kukoricakeményítőt összekeverünk, és a keveréket 15 g kukoricakeményítóből és vízből (melegítés közben) előállított csirízzel megnedvesítjük és granuláljuk. A granulátumot megszárítjuk, a kukoricakeményítő maradékát, a talkumot és a kalcium-sztearátot hozzáadjuk és a granulátummal elkeverjük. A keveréket 280 mg tömegű tablettákká préseljük, és ezeket a hidroxi-propil-metil-cellulóz és a sellakk metilén-



-dikloridos oldatával lakkozzuk. A lakkbevonatú tablettá végtömege 283 mg).

23. példa

Hasonló módon, például a 20. és 21. példában leírtak szerint más (I) általános képletű vegyületet vagy egy (I) általános képletű vegyület gyógyászatiilag alkalmazható sóját, például az 1-20. példák egyike szerinti vegyületet tartalmazó tablettákat és lakkbevonatú tablettákat állíthatunk elő.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű 3-amino-1-(aril-alkil)-benzazepin-2-on, a képletben

Ar jelentése arilcsoport,

X jelentése -O- vagy -S(O)_n- csoport, ebben
n értéke 0, 1 vagy 2;

X₁ jelentése 1-2 szénatomos alkiléncsoport vagy közvetlen
vegyértékkötés;

R₁ jelentése hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport,
aril-(kevés szénatomos alkil)-csoport vagy acilcsoport;

R₂ jelentése kevés szénatomos alkilcsoport, hidroxil-(kevés
szénatomos alkil)-csoport, (kevés szénatomos alkoxi)-
(kevés szénatomos alkil)-csoport, aril-(kevés szénatomos
alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, aril-(kevés
szénatomos alkil)-csoport vagy (3-7 szénatomos cikloal-
kil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport;

R₃ jelentése karboxilcsoport; (kevés szénatomos alkoxi)-
karbonil-csoport; (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szén-
atomos alkoxi)-karbonil-csoport; aril-(kevés szénatomos
alkoxi)-karbonil-csoport; aril-oxi-karbonil-csoport,
karamoil-csoport; karamoilcsoport, amely (i) hidroxil-,
kevés szénatomos alkánszulfonil-, halogén-(kevés szén-
atomos alkánszulfonil)- vagy arilszulfonilcsoporttal
egyszeresen helyettesített, (ii) kevés szénatomos alkil-,



kevés szénatomos alkenil-, kevés szénatomos alkinil-,
fenil-(kevés szénatomos alkil)-csoporttal egyszeresen
vagy egymástól függetlenül kétszeresen helyettesített,
vagy (iii) kevés szénatomos alkilén- vagy (kevés szén-
atomos alkilén)-Z₁-(kevés szénatomos alkilén)-csoporttal
kétszeresen helyettesített, ahol Z₁ jelentése O, S vagy
NH; 5-tetrazolil-csoport; PO₂H₂; PO₃H₂ vagy SO₃H₂ cso-
port;

az A gyűrű illetve az aromás csoportok egymástól függetlenül
helyettesíthetnek vagy a kevés szénatomos alkilcsoport,
aril-(kevés szénatomos alkil)-csoport, (kevés szénatomos
alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, kevés szénatomos
alkoxicssoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos
alkoxi)-csoport, aril-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, 3-7
szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-
(kevés szénatomos alkil)-csoport, nitrocsoport, halogénatom,
trifluor-metil-csoport, aminocsoport, kevés szénatomos
alkil-, aril-(kevés szénatomos alkil)- vagy arilcsoporttal
egyszeresen vagy egymástól függetlenül kétszeresen
helyettesített, vagy kevés szénatomos alkiléncsoporttal vagy
(kevés szénatomos alkilén)-oxi-(kevés szénatomos alkilén)-
csoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoport közül
választott helyettesítővel egyszeresen vagy többszörösen
helyettesítettek;

a vegyület sztereoizomerje vagy sója.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ve-
gyület, amelyben



Ar jelentése fenilcsoport;

X jelentése -O- vagy -S(O)_n- csoport, és n értéke 0, 1 vagy 2;

X₁ jelentése 1-2 szénatomos alkiléncsoport vagy közvetlen vegyértékkötés;

R₁ jelentése hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-, naftil-, pirrolil-, piridil-, furil-, tienil-, imidazolil-, izoxazolil- vagy tiazolilcsoporttal helyettesített kevés szénatomos alkilcsoport, kevés szénatomos alkanoilcsoport, fenil-, naftil-, pirrolil-, piridil-, furil-, tienil-, imidazolil-, izoxazolil- vagy tiazolilcsoporttal helyettesített kevés szénatomos alkanoilcsoport vagy benzoilcsoport;

R₂ jelentése (i) kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-, naftil-, pirrolil-, piridil-, furil-, tienil-, imidazolil-, izoxazolil- vagy tiazolilcsoporttal helyettesített kevés szénatomos alkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(keves szénatomos alkil)-csoport, vagy (ii) hidroxil-(keves szénatomos alkil)-csoport, (keves szénatomos alkoxi)-(keves szénatomos alkil)-csoport, olyan (keves szénatomos alkoxi)-(keves szénatomos alkil)-csoport, amelyben a kevés szénatomos alkoxi-rész fenil-, naftil-, pirrolil-, piridil-, furil-, tienil-, imidazolil-, izoxazolil- vagy tiazolilcsoporttal helyettesített;

R₃ jelentése (i) karboxilcsoport, 5-tetrazolil-csoport, PO₂H₂, PO₃H₂ vagy SO₃H₂ csoport, vagy (ii) (keves szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, (keves szénatomos alk-



oxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, fenil-(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, benzoil-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, (kevés szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(kevés szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, fenil-(kevés szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di[fenil-(kevés szénatomos alkil)]-karbamoil-csoport, hidroxikarbamoil-csoport, (kevés szénatomos alkánszulfonil)-karbamoil-csoport, halogén-(kevés szénatomos alkánszulfonil)-csoport vagy fenil-szulfonil-csoport;

az A gyűrű, valamint a karbociklusos és heterociklusos aromás csoportok egymástól függetlenül helyettesíthetnek vagy a kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-, naftil-, pirrolil-, piridil-, furil-, tienil-, imidazolil-, izoxazolil- vagy tiazolilcsoporttal helyettesített kevés szénatomos alkilcsoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, kevés szénatomos alkoxicssoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, fenil-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-, fenil-(kevés szénatomos alkil)- vagy fenilcsoporttal egyszeresen vagy egymástól függetlenül kétszeresen helyettesített, vagy kevés szénatomos alkilén-csoporttal, (kevés szénatomos alkilén)-oxi-(kevés szénatomos alkilén)-csoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoport közül választott

csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesítettek;
a vegyület sztereoizomerje vagy sója.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű
vegyület, amelyben

Ar jelentése fenilcsoport;

X jelentése -O- vagy -S(O)_n- csoport és n értéke 0, 1 vagy
2;

X₁ jelentése 1-2 szénatomos alkiléncsoport vagy közvetlen
vegyértékkötés;

R₁ jelentése hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport,
fenil-(kevés szénatomos alkil)-csoport, kevés szénatomos
alkanoilcsoport, fenil-(kevés szénatomos alkanoil)-
csoport vagy benzoilcsoport;

R₂ jelentése kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-(kevés
szénatomos alkil)-csoport vagy (3-7 szénatomos ciklo-
alkil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport;

R₃ jelentése (i) karboxilcsoport, 5-tetrazolil-csoport,
PO₂H₂, PO₃H₂ vagy SO₃H₂ csoport vagy (ii) karbamoil- vagy
hidroxikarbamoil-csoport;

az A gyűrű valamint a karbociklusos és heterociklusos aromás
csoportok egymástól függetlenül helyettesíthetnek vagy a
kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-(kevés szénatomos
alkil)-csoport, (kevés szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos
alkil)-csoport, kevés szénatomos alkoxics csoport, (kevés
szénatomos alkoxi)-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport,
fenil-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, 3-7 szénatomos



cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(kevés szénatomos alkil)-csoport, nitrocs csoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-, fenil-(kevés szénatomos alkil)- vagy fenilcsoporttal egyszeresen vagy egymástól függetlenül kétszeresen helyettesített vagy kevés szénatomos alkiléncsoporttal, (kevés szénatomos alkilén)-oxi-(kevés szénatomos alkilén)-csoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoport közül választott csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesítettek; a vegyület sztereoizomerje vagy sója.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben

Ar jelentése fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport;

X jelentése -O- vagy -S(O)_n- csoport és
n értéke 0, 1 vagy 2;

X₁ jelentése 1-2 szénatomos alkiléncsoport vagy közvetlen vegyértékkötés;

R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoport;

R₂ jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilrész helyettesítetlen vagy halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal helyettesített, vagy R₂ jelentése (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;



R_3 jelentése karboxilcsoport, 5-tetrazolil-csoport, PO_2H_2 ,
 PO_3H_2 vagy SO_3H_2 csoport;
az A gyűrű helyettesítetlen vagy az 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport közül választott csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített;
a vegyület sztereoizomerje vagy sója.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben

Ar jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, kevés szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, aminocsoporttal, kevés szénatomos alkil-amino-csoporttal, di(kevés szénatomos alkil)-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-csoport;

X jelentése -O-;

X_1 jelentése metilén-csoport;

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 2-5 szénatomos alkanoil-csoport;

R_2 jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilcsoport helyettesítetlen vagy halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített;
vagy R_2 jelentése (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4



szénatomos alkil)-csoport;

R₃ jelentése karboxilcsoport, karbamoilcsoport vagy hidroxikarbamoil-csoport;

az A gyűrű helyettesítetlen vagy az 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport közül választott csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített;

a vegyület sztereoizomerje vagy sója.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben

Ar jelentése fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport;

X jelentése -O-;

X₁ jelentése metiléncsoport;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 2-5 szénatomos alkanoil-csoport;

R₂ jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilrész helyettesítetlen vagy halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített; vagy R₂ jelentése (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R₃ jelentése karboxilcsoport vagy 5-tetrazolil-csoport;

az A gyűrű helyettesítetlen vagy az 1-4 szénatomos alkilcso-



port, halogénatom, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, nitrocssoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport közül választott csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített; a vegyület sztereoizomerje vagy sója.

7. Az 1. igénypont szerinti (Ia) általános képletű vegyület, a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilcsoport helyettesítetlen vagy halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített, vagy R_2 jelentése (5-6 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R_3 jelentése karboxilcsoport; és

R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

a vegyület sztereoizomerje vagy sója.

8. Az 1. igénypont szerinti (Ib) általános képletű vegyület, a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy (5-6 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R_3 jelentése karboxilcsoport; és

R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

a vegyület sztereoizomerje vagy sója.



9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyület, amelyben az R₂ és R₃ csoportot hordozó szénatomok, valamint a heterogyűrű azon szénatomja, amelyhez az aminocsoport kapcsolódik, (S)-konfigurációjú.

10. Vegyület, amelyet a

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-izobutil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-izobutil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-butyl]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(R)-{[1-(S)-karboxi-butyl]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-pentil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(R)-karboxi-pentil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-izopentil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(R)-{[1-(S)-karboxi-izopentil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(R)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(R)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-(p-metoksi-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(R)-karboxi-2-(p-metoksi-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-(p-fluor-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(R)-{[1-(S)-karboxi-2-(p-fluor-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(R)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-izo-

propil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
közül választunk, vagy sója.

11. Vegyület, amelyet a

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-
4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-metil-butil]-amino}-5-(p-izopropil-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-metil-propil]-amino}-5-(p-izo-
propil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-ciklohexil-etil]-amino}-5-(p-
izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-fenil-etil]-amino}-5-(p-izopropil-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-metil-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-izo-
propil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-ciklohexil-propil]-amino}-5-(p-
metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-propil]-amino}-5-(p-izopropil-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-butil]-amino}-5-(p-izopropil-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(S)-karboxi-pentil]-amino}-5-(p-izopropil-
benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;

3-(S)-{[1-(R)-karboxi-pentil]-amino}-5-(p-izopropil-

benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-(p-metoxi-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(R)-karboxi-2-(p-metoxi-benil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-(p-fluor-fenil)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-2-(benzil-oxi)-etil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(p-izopropil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin; és a
3-(S)-{[1-(S)-karboxi-3-fenil-propil]-amino}-5-(m-metil-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin;
közül választunk, vagy sója.

12. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület állati vagy emberi test terápiás vagy megelőző kezelési eljárásában való alkalmazásra.

13. Eljárás (I) általános képletű vegyület, a vegyület sztereoizomerjének vagy sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületben, a képletben Y_1 jelentése R_3 változóvá alakítható csoport, vagy sójában Y_1 -t R_3 csoporttá alakítjuk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben R_1 jelentése hidrogénatom, vagy sójának előállítására egy

(III) általános képletű vegyületről, amelyben Y_2 jelentése amino-védőcsoport, vagy sójáról az amino-védőcsoportot lehasítjuk; vagy

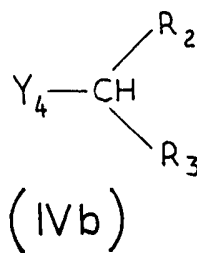
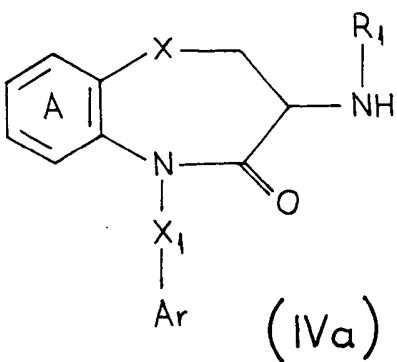
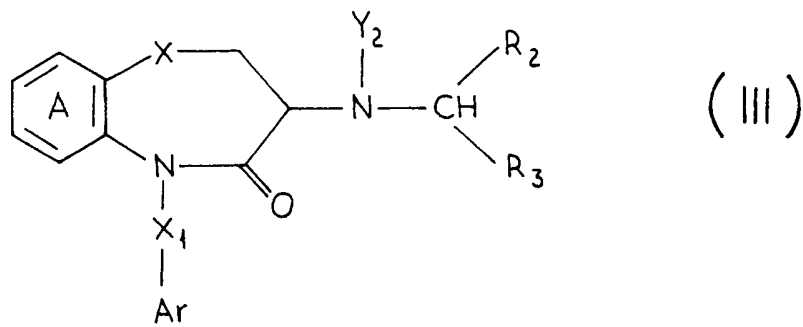
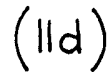
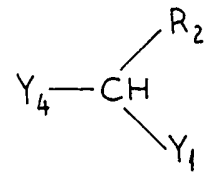
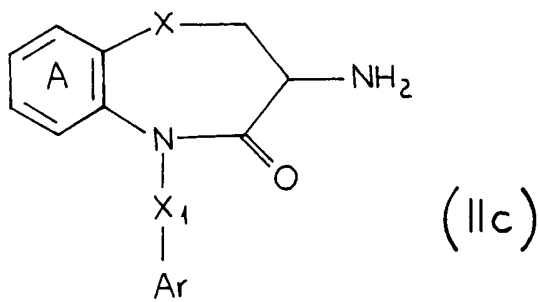
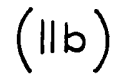
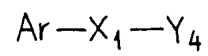
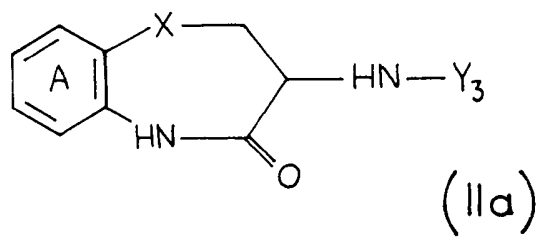
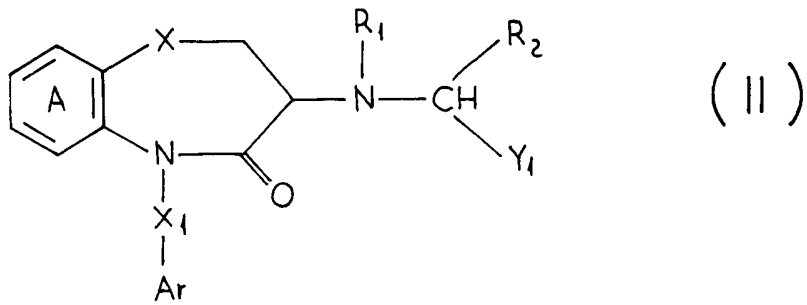
c) egy (IVa) általános képletű vegyületet egy (IVb) általános képletű vegyülettel, amelyben Y_4 jelentése egy nukleofug kilépőcsoport, vagy egy (IVc) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatunk; vagy

d) egy (Va) általános képletű vegyületet egy (Vb) általános képletű vegyülettel, amelyben Y_6 jelentése egy nukleofug kilépőcsoport, vagy sójával reagáltatunk; vagy

e) egy (VIa) általános képletű vegyületet, a képletben Y_7 jelentése (i) oxocsoport vagy (ii) egy reakcióképes észterezett hidroxilcsoport és hidrogénatom, egy (VIb) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatunk;

és kívánt esetben egy fenti eljárás szerint vagy más módon kapható (I) általános képletű vegyületet szabad formában vagy só formájában elkülönítünk, egy fenti eljárás szerint vagy más módon kapható (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk, egy fenti eljárás szerint kapható izomerkeveréket elválasztunk és a kívánt izomert elkülönítjük és/vagy egy fenti eljárás szerint kapható szabad (I) általános képletű vegyületet sóvá vagy egy fenti eljárás szerint kapható sót szabad (I) általános képletű vegyületté vagy egy másik sóvá alakítunk.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Erősegyháza
 Magyar Közlönykiadó
 Budapest, Magyar Közlönykiadó
 Technika utca 14. sz. 1053

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3/3

