



HU000227675B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **227 675**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 99 01108**(22) A bejelentés napja: **1995. 11. 20.**(40) A közzététel napja: **1999. 08. 30.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2011. 11. 28.**(65) Közzétételi szám: **T/78 073**(51) Int. Cl.: **C07K 5/06** (2006.01)**C07D 401/06** (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 405/14** (2006.01)**C07D 409/14** (2006.01)**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 471/14** (2006.01)**C07D 491/14** (2006.01)**C07D 495/14** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 95/15225

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9619492

(30) Elsőbbségi adatok:

08/360,915 **1994. 12. 21.** **US****08/535,403** **1995. 10. 24.** **US**

(72) Feltaláló(k):

Flynn, Gary Alan, Cincinnati, Ohio (US)**Bannister, Thomas Delbert, Middletown, Ohio (US)****Genin, Michael James, Loveland, Ohio (US)****Beight, Douglas Wade, Indianapolis, Indiana (US)**

(73) Jogosult(ak):

Aventisub II Inc., Greenville, Delaware (US)

(74) Képviselő:

**DANUBIA Szabadalmi és Jogi Iroda Kft.,
Budapest**

(54) **Új eljárás az enkefalináz és angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok intermedierjeinek előállítására és az eljárás intermedierjei**

(57) Kivonat

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben

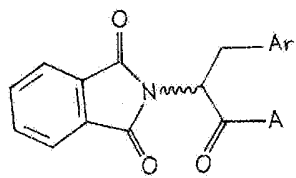
G jelentése valamely aromás csoport, oly módon, hogy

(i) valamely (2) általános képletű ftálimido-aril-aminosav-amidot, glutár-dialdehiddel reagáltatva a (3) képletű 1,4-dihidro-piridin-származékot kapják;

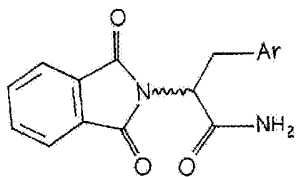
(ii) a kapott 1,4-dihidro-piridin-származékot valamely alkalmas ciklizáló savval reagáltatva a (4) általános képletű 1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]azepint kapják, ahol G jelentése a fentiekben megadott; és

(iii) a kapott 1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]azepint szénmonoxiddal valamely alkalmas sav jelenlétében reagáltatják, majd hidratálják. A találmány szerinti új eljárással előállított vegyületek az enkefalináz és angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok előállítási eljárásának intermedierjei.

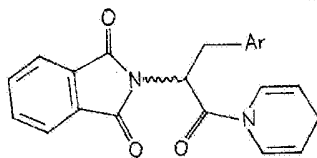
1



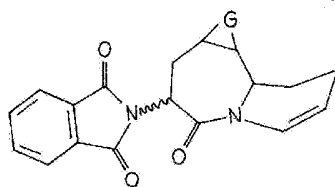
2



3



4



1995

P99 1108
63.920/SM

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

3

NYOMDAPÉLDÁNY

Új eljárás az enkefalináz és angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok
intermedierjeinek előállítására és az eljárás intermedierjei

Hoechst Marion Roussel, Inc., Cincinnati, Ohio, USA

Feltalálók: FLYNN Gary Alan, Tucson, Arizona;
BANNISTER Thomas Delbert, Middletown; Ohio;
GENIN Michael James, Portage, Michigan;
BEIGHT Douglas Wade, Indianapolis; Indiana;
Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1995. november 20.

Elsőbbségei: 1994. december 21. (08/360,915); US

1995. október 24. (08/535,403) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/15225

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/19492

A technika állása

A találmány az (I) általános képletű vegyületek egy új előállítási eljárására vonatkozik, mely vegyületek az enkefalináz és angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok előállítása során intermediereként használhatók, beleértve a [4S-[4 α ,7 α -(R*)12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat és a [4S-[4 α ,7 α -(R*)12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-acetil-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido-[2,1-a][2]-benzazepin-4-karbonsavat és azok gyógyászatilag elfogadható sóit [0,481,522 A1 számú európai szabadalmi bejelentés (1992. április 22-én közzétett), 209th ACS National Meeting, Division of Medicinal Chemistry, Abst. No. 161 (1995), valamint a 0 534 396 A2 számú (1993. március 31-én közzétett) és a 657 453 számú (1995. június 14-én közzétett) európai szabadalmi bejelentés és azok új intermedierei].

Vizsgálataink célja az volt, hogy kifejlesszünk az ismerteknél egy kevesebb műveletből álló és jobban használható módszert a szóban forgó vegyületek előállítására. Az új, három műveletből álló, a jelen bejelentésben igényelt eljárás alkalmazásával az ismerteknél jobb kitermeléssel állíthatók elő a kívánt intermediér vegyületek.

A találmány tárgya

A jelen találmány tárgya tehát új eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben

G jelentése (d) vagy (e) képletű, vagy valamely (a), (b), (c), (f) vagy (g) általános képletű aromás gyűrűs csoport; ahol

- X_1 jelentése kénatom vagy -NH csoport;
- X_2 jelentése kénatom, oxigénatom vagy -NH csoport; és
- R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fenilcsoport és 1-4 szénatomos alkoxicssoport;

oly módon, hogy

(i) valamely (2) általános képletű ftálimido-aril-aminosav-amidot, ahol a képletben

Ar jelentése (j) képletű, vagy valamely (h), (i) vagy (k) általános képletű csoport; ahol

- X_1 jelentése kénatom vagy -NH csoport;
- X_2 jelentése kénatom, oxigénatom vagy -NH csoport;
- R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoport;

glutár-dialdehiddel reagáltatva a (3) képletű 1,4-dihidro-piridin-származékot kapjuk, ahol a képletben Ar jelentése a fentiekben megadott;

(ii) az így kapott 1,4-dihidro-piridin-származékot valamely alkalmas ciklizáló savval reagáltatva a (4) képletű 1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]azepint kapjuk, ahol G jelentése a fentiekben megadott; és

(iii) az így kapott 1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]azepint szén-monoxiddal valamely alkalmas sav jelenlétében reagáltatjuk, majd hidratáljuk.

A találmány tárgya továbbá (3) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

Ar jelentése (j) képletű, vagy valamely (h), (i) vagy (k) általános képletű csoport; ahol

- X_1 jelentése kénatom vagy -NH csoport;
- X_2 jelentése kénatom, oxigénatom vagy -NH csoport;

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fenilcsoport és 1-4 szén-
atomos alkoxicssoport.

A találmány tárgya továbbá (4) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

G jelentése (d) vagy (e) képletű, vagy valamely (a), (b), (c), (f) vagy (g) általános
képletű aromás gyűrűs csoport, ahol

X₁ jelentése kénatom vagy -NH csoport;

X₂ jelentése kénatom, oxigénatom vagy -NH csoport; és

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fenilcsoport és 1-4 szén-
atomos alkoxicssoport.

A találmány tárgya továbbá a (6) általános képletű vegyület, ahol a képletben

Ar jelentése valamely (h), (i), (j) vagy (k) képletű csoport; ahol

X₁ jelentése kénatom vagy NH csoport;

X₂ jelentése kénatom, oxigénatom és NH csoport;

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fenilcsoport és 1-4 szénatomos alkoxicssoport.

A találmány tárgya továbbá a (7) általános képletű vegyület, ahol a képletben

G jelentése valamely (a), (b), (c), (d), (e), (f) vagy (g) általános képletű aromás gyűrűs csoport, ahol

X₁ jelentése kénatom vagy NH csoport;

X₂ jelentése kénatom, oxigénatom és NH csoport; és

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fenilcsoport és 1-4 szénatomos alkoxicssoport.

A találmány részletes leírása

A jelen bejelentésben használt kifejezések

a) a „” jel azt jelenti, hogy a kötés a papír síkjából kifelé áll;

b) a „” jel azt jelenti, hogy a kötés a papír síkjából hátrafelé áll;

c) a „” jel azt jelenti, hogy a kötés sztereokémiailag nem jelzett;

d) az „1-4 szénatomos alkoxi” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó 1-4 szénatomos alkoxicssoportot értünk, így metoxicssoportot, etoxicssoportot, n-propoxi-csoportot, izopropoxi-csoportot, n-butoxi-csoportot, izobutoxi-csoportot, t-butoxi-csoportot és hasonló csoportokat;

e) a „fenil” kifejezés alatt a  csoportot értjük;

- f) az (i) képletű csoport alatt tienil- vagy pirrolil-csoportot értünk és ez a csoport adott esetben akár 2-es akár 3-as pozícióban kapcsolódhat;
- g) a (k) képletű csoport indolil-, benztienil- vagy benzfuril-csoportokra vonatkozik és a csoport adott esetben 2-es vagy 3-as pozícióban kapcsolódik;
- h) a (j) képletű csoport alatt naftilcsoportot értünk és a csoport akár 1-es akár 2-es pozícióban kapcsolódhat;
- i) amennyiben a G csoport jelentése (c') képletű aromás gyűrűs csoport, akkor az (l) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyület az (lc') képletű vegyület;
- j) amennyiben a G csoport jelentése (a) képletű aromás gyűrűs csoport, akkor az (l) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyület az (la) általános képletű vegyület;
- k) amennyiben a G csoport jelentése (b) képletű aromás gyűrűs csoport, akkor az (l) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyület az (lb) általános képletű vegyület;
- l) amennyiben a G csoport jelentése (f) képletű aromás gyűrűs csoport, akkor az (l) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyület az (lf) általános képletű vegyület;
- m) amennyiben a G csoport jelentése (g) képletű aromás gyűrűs csoport, akkor az (l) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyület az (lg) általános képletű vegyület;
- n) amennyiben a G csoport jelentése (d) képletű aromás gyűrűs csoport, akkor az (l) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyület az (ld) általános képletű vegyület;

- o) amennyiben a G csoport jelentése (e) képletű aromás gyűrűs csoport, akkor az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyület az (Ie) általános képletű vegyület;
- p) a „gyógyászatilag elfogadható sók” kifejezés alatt akár savaddíciós sókat, akár bázisaddíciós sókat értünk.

A „gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók” kifejezés alatt bármely nem toxikus enkefalináz és angiotenzin konvertáló enzim inhibitor szerves vagy szervetlen savaddíciós sóját értjük, beleértve a $[4S-[4\alpha,7\alpha(R^*)12b\beta]]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karbonsavat$ vagy a $[4S-[4\alpha,7\alpha(R^*)12b\beta]]-7-[(1-oxo-2(S)-acetyl-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat$ vagy annak bármely intermedierjét. Alkalmas szervetlen savak egyebek között a sósav, a hidrogén-bromid, a kén-sav és a foszforsav, továbbá a sav fémsók, így a nátrium-monohidrogén-orto-foszfát és a kálium-hidrogén-szulfát. Alkalmas szerves savak a mono-, di- és tri-karbonsavak. Ilyen savak egyebek között az ecetsav, a glikolsav, a tejsav, a piruvinsav, a malonsav, a borostyánkősav, a glutársav, a fumársav, az almasav, a borkősav, a citromsav, az aszkorbinsav, a maleinsav, a hidroxí-maleinsav, a benzoésav, a hidroxí-benzoésav, a fenilecetsav, a fahéjsav, a szalicilsav, a 2-fenoxi-benzoésav és a szulfonsavak, így a p-toluol-szulfonsav, a metán-szulfonsav és a 2-hidroxí-etán-szulfonsav. A sók akár hidratált, akár vízmentes szubsztanciájuk formájában fordulhatnak elő.

A „gyógyászatilag elfogadható bázisaddíciós sók” kifejezés alatt bármely enkefalináz és angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok nem toxikus szerves vagy szervetlen bázisaddíciós sóit értjük, beleértve a $[4S-[4\alpha,7\alpha(R^*)12b\beta]]-7-$

-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-
-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat vagy a [4S-[4 α ,7 α (R*)12b β]]-7-[(1-
-oxo-2(S)-acetyl-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-
-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat vagy annak bármely intermedierjét.
Alkalmas bázisok egyebek között az alálkálifém vagy alkáliföldfém hidroxidok,
így a nátrium-hidroxid, a kálium-hidroxid, a kálcium-hidroxid, a magnézium-
-hidroxid vagy a bárium-hidroxid; az ammónia és az alifás, ciklikus vagy aro-
más szerves amínok, így a metil-amin, a dimetil-amin, a trimetil-amin, a trietil-
-amin, a dietil-amin, az izopropil-dietil-amin, a piridin és a pikolin.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti eljárással
előállíthatók az intermedierek 4-es és 7-es pozíciójú izomerjei, beleértve a
7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktrahidro-6-oxo-
-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat és az ezekből előállítható enke-
falináz és angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok izomerjeit is. Az intermedie-
rek 7-es pozíciójának sztereokémiáját a ftálimido-aril-aminosav-amidok vagy
az aktivált ftálimido-aril-aminosav-származékok szelektálásával határozzuk
meg. A specifikus 4-es helyzetű sztereoizomerek rezorválhatók és önmagában
ismert módon kinyerhetők, így a 4-helyzetű karbonsavnak vagy azok száрма-
zékainak szilikagélen végzett kromatografálásának vagy királis stacioner fázis-
ban végzett eljárással vagy frakcionált átkristályosítással, mint ahogy azt a
0481 522 A1 számú európai szabadalmi bejelentés (1992. április 22-én közzé-
tett) leírja vagy a Stereochemistry of Organic Compounds, E. L. Eliel and S. H.
Wilén, Wiley (1994); és in Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J.
Jacques, A. Collet, and S. H. Wilén, Wiley (1981) irodalmi helyek ismertetik.

Általános szintetikus eljárást ír le az A reakcióvázlat. Az A reakcióvázlatban valamennyi szubsztituens, hacsak másképp nem jelezzük, az előzőekben már definiált. A kiindulási anyagok, a reagensek, az eljárások és technikák, melyeket az A reakcióvázlatban leírt eljárás során alkalmaztunk a szakirodalomban jól ismertek és a szakember számára könnyen hozzáférhetők.

Az A reakcióvázlat 1 műveletében az (1) szerkezetű megfelelő ftálimido-aril-aminosav-származékot ammóniával reagáltatva a szakirodalomban jól ismert módon eljárva a (2) szerkezetű ftálimido-aril-aminosav-amidot kapjuk.

Az A reakcióvázlat a műveletében a (2) szerkezetű megfelelő ftálimido-aril-aminosav-amidot glutársav-dialdehiddel reagáltatva a (3) szerkezetű 1,4-diizo-piridin-származékot kapjuk.

A (2) szerkezetű megfelelő ftálimido-aril-aminosav-amid-származékok rendelkezésre állnak vagy önmagában ismert módon aromás aminosavakból a szakirodalomból ismert módszerrel könnyen előállíthatók. Ilyen aromás aminosavak például, melyek a találmány szerinti eljárásban felhasználhatók, a fenil-alanin, a triptofán, a tirozin és azok éter-származékai, a tién-2-il-alanin, a 3-tienil-alanin, a fur-2-il-alanin, a fur-3-il-anain, a benztién-2-il-alanin, az indol-2-il-alanin, és hasonló aminosavak [The Peptides, vol. 5. E. Gross and J. Meienhoffer ed. (Academic Press, 1983)]. Aromás aminosavak nyerhetők önmagában ismert módon továbbá vagy analóg eljárásokkal a D. A. Evans, és munkatársai, J. Am. Chem. Soc., **112**, 4001-4030 (1990); S. Ikegami és munkatársai, Tetrahedron **44**, 5333-5342 (1988); W. Oppolzer és munkatársai, Tet. Lets. **30**, 6009-6010 (1989), Synthesis of Optically Active α -Amino-Acids, R. M. Williams (Pergamon Press, Oxford 1989); M. J. D'Donnell ed.; α -Amino-Acid Synthesis, Tetrahedron Symposia in print, No. 33, Tetrahedron **44**, No. 17

(1988); U. Schöllkopf, Pure Appl. Chem. 55, 1799 (1983); U. Hengartner és munkatársai, J. Org. Chem., 44, 3748-3752 (1979); M. J. O'Donnell és munkatársai, Tet. Lets., 2641-2644 (1978); M. J. O'Donnell és munkatársai, Tet. Lets. 23, 4255-4258 (1982); M. J. O'Donnell és munkatársai, J. Am. Chem. Soc. 110, 8520-8525 (1988) irodalmi helyekben leírtak szerint.

A (2) szerkezetű megfelelő ftálimido-aril-aminosav-amidok sztereokémiája a kívánt végtermék sztereokémiájának felel meg és Ar jelentése a végtermék G szubsztituensének felel meg. Könnyen belátható, hogy a glutár-dialdehid a reakcióelegyből könnyen előállítható alkalmas glutársav-dialdehid ekvivalensekből. Alkalmas glutársav-dialdehid ekvivalensek a glutársav-dialdehid-acetátok, a glutársav-dialdehidek hidratált formái és hasonló vegyületek.

A (2) szerkezetű megfelelő ftálimido-aril-aminosav-amidokat például 0,9-1,2 molekvivalens glutársav-dialdehiddel reagáltatjuk. A reakciót valamely alkalmas oldószerben így diklór-metánban hajtjuk végre. A reakció során savas katalizátort alkalmazunk. Alkalmas katalizátorok a szakirodalomból jól ismertek és ilyen egyebek között a p-toluol-szulfonsav. A reakciót szobahőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakció során annak előrehaladtával a vizet önmagában ismert módszerekkel eltávolítjuk, így azeotróp formájában oly módon, hogy a refluxátumot valamely szárítószeren vezetjük keresztül, így foszfor-pentoxidon vagy a reakciót valamely alkalmas nem-reaktív szárítószer jelenlétében hajtjuk végre, így 3A molekulaszitát, ^{0,3 nm - 0,4 nm lyukelűségű} 4A molekulaszitát, magnézium-szulfátot vagy hasonló vegyületeket alkalmazva. Általában a reakcióidő 2 óra - 4 nap. A kapott terméket adott esetben izoláljuk és önmagában ismert módon tisztítjuk, így extraháljuk, bepároljuk, kromatografáljuk vagy átkristályosítjuk.

Az A reakcióvázlat b műveletében a (3) szerkezetű megfelelő 1,4-dihidro-piridin-származékot valamely megfelelő ciklizáló savval reagáltatva a (4) szerkezetű 1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]azepint kapjuk.

A (3) szerkezetű megfelelő 1,4-dihidro-piridin-származékot például valamely megfelelő ciklizáló savval reagáltatjuk. A megfelelő ciklizáló savak olyan vegyületek, melyek alkalmazása során a termék úgy képződik, hogy nem ^{(szén)ve}sérül jelentős degradálódást, akár a kiindulási anyag akár a végtermék. Megfelelő ciklizáló savak például egyebek között a kénsav, a trifluor-metán-szulfonsav, a kénsav/trifluor-ecetsav-anhidrid keverék és a trifluor-metán-szulfonsav/trifluor-ecetsav-anhidrid keverék. A reakciót adott esetben oldószer nélkül a megfelelő, kiválasztott ciklizáló savat alkalmazva vagy valamely alkalmas oldószerben, így diklór-metánban hajtjuk végre. A reakció hőmérséklete 10°C - 40°C. A reakció ideje általában 1-8 óra. A kapott terméket adott esetben elkülönítjük, önmagában ismert módon tisztítjuk, így extraháljuk, bepároljuk, kromatografáljuk vagy átkristályosítjuk.

Az A reakcióvázlat c műveletében a (4) szerkezetű megfelelő 1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]azepint szénmonoxiddal reagáltatva valamely alkalmas sav jelenlétében hidratálás után az (I) általános képletű vegyületet kapjuk.

Valamely megfelelő (4) szerkezetű 1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]azepint például feles mennyiségű szénmonoxiddal valamely alkalmas sav, így kénsav jelenlétében reagáltatjuk, majd hidratáljuk. A reakciót úgy hajtjuk végre, hogy valamely alkalmas savat választunk meg oldószerként történő felhasználásra. A reakciót adott esetben valamely alkalmas nyomás alatti edényben hajtjuk végre, hogy megelőzzük a szénmonoxid eltávozását. A szénmonoxidot adott esetben gázként vezetjük a készülékbe vagy a reakció-

edényben helyileg keletkezik önmagában ismert technikákat alkalmazva, így például a hangyasav lebontásának technikájával. A reakciót 0-100°C hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakció nyomása adott esetben atmoszférikus nyomás - 6130 kPa nyomás érték. Ha a reakciót az atmoszférikus nyomásnál magasabb nyomáson hajtjuk végre, alkalmas nyomásálló edényt alkalmazunk, így zárt vagy zárható csövet, valamely nyomás alatti reaktort vagy autoklávot használunk. A reakcióidő általában 1-48 óra. A szénmonoxid adagolása után hidratálunk, mely műveletet víz adagolásával végezzük. A kapott terméket elkülönítjük és önmagában ismert módon tisztítjuk, így extrakcióval, bepárlással, kromatográfiával vagy átkristályosítással.

Az (1) szerkezetű megfelelő ftálimido-aril-aminosav-származékokat például, amelyben A jelentése klorid ion, molfeleslegű 2-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-piridinnel reagáltatjuk, melyet *in situ* állítunk elő oly módon, hogy a 2,6-di-ciano-piperidint valamely alkalmas bázissal, így kálium-t-butoxiddal reagáltatjuk. A reakciót valamely alkalmas oldószerben, így tetrahidrofuránban hajtjuk végre. Az amid képzést valamely alkalmas bázist felhasználva végezzük, így N-metil-morfolint alkalmazunk. A reakció hőmérséklete -50°C - 40°C, a reakcióidő általában 1-5 óra. A kapott terméket adott esetben elkülöníthetjük és önmagában ismert módon tisztítjuk, így szűrjük, bepároljuk, extraháljuk, kromatografáljuk és átkristályosítjuk.

A következő példákban az A reakcióvázlatban és a B reakcióvázlatban ismertett eljárások jellegzetes szintéziseit mutatjuk be. A példák és a preparátumok a találmány bemutatására szolgálnak anélkül, hogy igényünket csupán azokra korlátoznánk. A példákban és a preparátumokban az alábbi kifejezéseket és rövidítéseket használjuk: „mg” jelentése milligramm; „g” jelentése gramm; „kg” jelentése kilogramm; „mmol” jelentése millimol; „mol” jelentése mol; „μl” jelentése mikroliter; „ml” jelentése milliliter; „L” jelentése liter; „°C” Celsius fok; „mp” jelentése olvadáspont;

„dec” jelentése bomlik; „ $[\alpha]_D^{20}$ ” jelentése a nátrium D vonalának specifikus forgató-képessége 20°C-on 1 deciméteres cellában mérve; „c” jelentése g/100 ml koncentráció; „M” jelentése moláris; „2-PrOH” jelentése izopropanol; „MeOH” jelentése metanol; „R_f” jelentése retenciós faktor; „TLC” jelentése vékonyréteg kromatográfia; „psi” jelentése font per square inch, 1 psi = 6,805 kPa.

1. Preparátum

N-ftaloil-(S)-fenil-alanin, savklorid előállítása

1,82 kg (12,3 mol) fátisav-anhidridet, 1,84 kg (11,1 mol) (S)-fenil-alanint és 2,26 liter vízmentes dimetil-formamidot elegyítünk. Az elegyet 115-120°C hőmérsékleten 2 órán keresztül nitrogén atmoszférában keverjük. Az elegyet ezután erős keverés közben gyorsan 32,6 liter térfogatú vízbe öntjük és 0°C hőmérsékleten 1 napon át keverünk. Szűrés és 2 x 2 liter hideg vízzel történő mosás után szárítunk. A reakciókeveréket 8,05 liter 9A etanol és 8,05 liter víz keverékében oldjuk és reflux hőmérsékleten melegítjük. Gravitációs szűrés után az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 1 napon át hűtjük 0°C-os hűtőszekrényben. A kivált kristályos terméket szűrjük, 2 x 2 liter hideg 50/50 9A etanol/víz rendszerrel mossuk, és levegőn történő szárítás után 2,96 kg (90,3%) N-ftaloil-(S)-fenil-alanint kapunk. Olvadáspont: 177-179°C.

50,2 g (0,17 mol) N-ftaloil-(S)-fenil-alanint, 660 ml metilén-kloridot és 0,5 ml dimetil-formamidot nitrogén atmoszférában reagáltatunk. Az elegyhez 17,7 ml (0,2 mol) oxalil-kloridot adunk 5 perc időtartam leforgása alatt. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük és az oldószer csökkentett nyomáson történő eltávolítása után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

2. Preparátum

Ftálimido-(S)-fenil-alanin-amid (8) előállítása

100 mmol N-ftaloil-(S)-fenil-alanin savkloridot és 100 ml hexánt reagáltatunk. Az elegyhez 30 ml koncentrált vizes ammónia oldatot adunk és erőteljesen keverünk. 10 perc elteltével szűrünk, a szűrőlepenyt dietil-éterrel és vízzel mossuk és csökkentett nyomáson történő szárítás után szilárd formában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

1. Példa

(S)-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,4-dihidro-piridin (9) előállítása

3,0 g (10 mmol) ftálimido-(S)-fenil-alanin-amidot 2,0 g (50% tömeg%-os vizes) glutársav dialdehidet 200 ml diklór-metánnal reagáltatunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk és a vizet azeotróposan refluxálással eltávolítjuk. Ezután 60 mg p-toluol-szulfonsavat adunk a reakcióelegyhez. A refluxálást folytatjuk. A refluxátumot 0,4 nm lyukbőségű molekulaszitán vezetjük át. 4 nap elteltével a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük. Ezután 5%-os nátrium- -bikarbonát oldattal extrahálunk. Az extrakciót 5%-os nátrium-bikarbonát oldattal és diklór-metánnal folytatjuk. A szerves fázisokat egyesítjük és nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékot kapjuk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 5%-os tetrehidrofurán/diklórmétán eluenst alkalmazva a cím szerinti vegyülethez jutunk.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,8 m (2H) és 7,7 m (2H) [ftálimidil]; 7,2-7,1 m (5H) [fenil]; 7,15 m (1H) és 6,45 m (1H) [NCH=CH]; 5,3 dd (1H) [CH₂CH]; 5,1 m (1H) és 4,9 m (1H) [NCH=CH]; 3,65 dd (1H) és 3,45 dd (1H) [CH₂CH]; 2,8 m (2H) [CH₂

dihidropiridinil]: megjegyezzük, hogy tercier-amid rotamerek (rotációs izomerek) lassú kémiai változása során négy eltérő olefin-rezonancia figyelhető meg a dihidropiridin csoport vonatkozásában; további rezonancia figyelhető meg 7,25 (s); 5.3 (s); 1.65 (brs)-nél; és 0.0 (s)-nél kloroformot; metilén-kloridot, vizet és TMSt-jelez.

1.1 Példa

(S)-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izóindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,4-dihidro-piridin előállítása

6,0 g (20 mmol) ftálimido-(S)-fenil-alanin-amidot és 4,0 ml (50 tömeg%-os vízes) glutársav-dialdehidet 300 ml diklórmetánnal reagáltatunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk és a vizet azeotrópként ily módon eltávolítjuk. Dean-Stark csapdát használva a refluátum elvezetésére. Az elegyhez ezután 600 ml p-toluolszulfonsavat adunk. A hűtést reflux értéken folytatjuk, az azeotróp elegyből a víz eltávolítása céljából. A Dean-Stark csapdát Soxhlet extraktorral cseréljük ki, melyet foszfor-pentoxiddal töltöttünk és a fűtést reflux értéken folytatjuk. 24 óra elteltével a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük. Iszap formájában bázikus alumínium gél adunk az elegyhez. Szűrünk és az iszapot szilikagél szűrőn keresztül szűrjük és diklór-metánnal eluáljuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk és így a cím szerinti vegyülethez jutunk.

2. Példa

(S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,6,7,8,12b-hexahidro- -6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepín (10) előállítása

1,1 g (3,1 mmol) (S)-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,4-dihidro-piridin 2 ml diklór-metánban elkészített oldatát 1,2 ml trifluor-metán-szulfonsavhoz adjuk. 2,5 óra elteltével 1,2 ml trifluor-metán-szulfonsavat adagolunk. 4 óra elteltével a reakcióelegyet etil-acetát és 5%-os nátrium-bikarbonát rendszerben kirázzuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk, egymás utánban 10% etil-acetát/hexán, majd 25% etil-acetát/hexán eluensrendszert alkalmazva eluáljuk, és ily módon a cím szerinti vegyülethez jutunk.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,9 m (2H) és 7,75 m (2H) [ftálimidil]; 7,4 m (1H), 7,3-7,15 m (1H) és 7,1 m (1H) [C_6H_4 és $\text{NCH}=\text{CH}$]; 6,1 dd (1H) [CH_2CH]; 5,65 brs (1H) [$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$]; 5,15 m (1H) [$\text{NCH}=\text{CH}$]; 4,45 dd (1H) és 3,4 dd (1H) [CH_2CH]; 2,7 m (1H), 2,5 m (1H) és 2,3-2,15 m (2H) [$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$]; további rezonancia figyelhető meg 7,25 (s); 5,3 (s); 1,65 (brs)-nél, és 0,0 (s)-nél kloroformot; metilén-kloridot; vizet és TMS-t jelez.

2.1 Példa

(S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin (10) előállítása

3,0 ml (96%) kénsavat és 300 ml trifluor-ecetsav-anhidridet elegyítünk. Az elegyhez 1,0 mmol (S)-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,4-dihidro-piridint adunk. 30 perc elteltével a reakcióelegyet telített vizes nátrium-bikarbonát és jég keverékébe öntjük. Etil-acetáttal történő extrakció, majd metilén-kloriddal végzett kirázás után a szerves fázisokat egyesítjük és szilikagél szűrőn keresztül szűrjük. A szilikagélt diklór-metánnal mossuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk eluálószerként egymás utánban 10% etil-acetát/hexán, majd 25% etil-acetát/hexán rendszert eluensként alkalmazva, és így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

3. Példa

(S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav (lc') előállítása

32 mg (0,09 mmol) (S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint és 1,0 ml (95-98%-os) kénsavat nyomásálló edényben elegyítünk. Az elegyhez 200 µl 96%-os hangyasavat adunk és gyorsan zárjuk az edényt. 18 óra elteltével 10 ml vizet adagolunk. A reakcióelegyet etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist telített vizes 5 x 10 ml kálium-karbonát oldattal extraháljuk. A vizes fázisokat egyesítjük és vizes 12 molos sósavas oldattal óvatosan savanyítjuk. Ezután 5 x 15 ml kloroformmal extrahálunk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk

eluálószerként 2/1 etil-acetát/hexán 0,5% ecetsavat tartalmazó rendszert alkalmazva és a cím szerinti vegyületet kapjuk. $R_f = 0,14$ (szilikagél, 2/1 etil-acetát/hexán 0,5% ecetsav tartalmú).

3.1 Példa

(S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav előállítása

67 mg (0,19 mmol) (S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint és 2,0 ml (95-98%-os) kénsavat nyomásálló edényben elegyítünk. Ezután az elegyhez 400 µl 96%-os hangyasavat adunk és az edényt gyorsan zárjuk. 18 óra elteltével az edényt hígítjuk és 5 ml jéghideg vizet adagolunk. A reakcióelegyet ismételt kloroformban extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 2/1/0,01 etil-acetát/hexán/ecetsav eluálórendszert alkalmazva és így a cím szerinti vegyülethez jutunk.

3.2 Példa

(S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav előállítása

32 mg (0,09 mmol) (S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint és 1,0 ml (95-98%-os) kénsavat nyomásálló edényben elegyítünk. Az elegyen 306 kPa nyomáson szénmonoxid gázt vezetünk keresztül. 18 óra elteltével 10 ml vizet adagolunk. A reakcióelegyet etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist telített vizes 5 x 10 ml kálium-karbonát oldattal kirázzuk. A vizes fázisokat egyesítjük és óvatosan vizes 12 molos sósav oldattal savanyítjuk. Ezután 5 x 15 ml kloroformmal

extrahálunk. A szerves fázisokat egyesítjük és magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografálva a cím szerinti vegyülethez jutunk.

3.3 Példa

(S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav előállítása

800 mg (2,2 mmol) (S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint és 24 ml kénsavat nyomásálló edényben elegyítünk. Ezután óvatosan 4,0 ml (87 mmol) hangyasavat adagolunk. A keverés mértékét a lehető legkisebbre csökkentjük és így módon szénmonoxid képződik. A nyomásálló edényben 2042 kPa nyomáson a keverés előtt szénmonoxidot adagolunk. (Óvatosan járunk el, mert keverés közben erős nyomásemelkedés fordulhat elő. 16 óra elteltével az edényt nyitjuk és a reakcióelegyet 160 ml jég/víz rendszerbe öntjük. Ezután ismételtelen etil-acetáttal extrahálunk. A szerves fázisokat egyesítjük és egymás utánban 10%-os vizes kálium-bikarbonát oldattal kirázzuk. A kálium-bikarbonát oldatot egyesítjük és hűtjük jégfürdőt használva. A pH értéket 6 molos sósavas oldattal pH = 1 értékre állítjuk. A savanyított vizes fázisokat ismételtelen etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázisokat egyesítjük és telített vizes nátrium-klorid oldattal kirázzuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

6. Példa

(S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoidol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-okta-
hidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-(S)-4-karbonsav előállítása

Az 5. példa szerint előállított 4-ciano-(S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoidol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepint 30 ml vízzel elegyítünk. 3 óra elteltével a reakcióelegyet kloroformban extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk (10:1 S:R izomer keverék a 4-helyzetű karbonsavra NMR analízissel meghatározva). A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk egymás utánban etil-acetáttal, majd etil-acetát/ecetsav 99/1 arányú elegyével eluáljuk és így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$[\alpha]_D^{20} = -60.74^\circ$ (c = 0.915, MeOH).

3.4. Preparátum

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-acetyl-tio-3-fenil-propil)-amino]-
1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-
-karbonsav előállítása

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,12b-oktahidro-6-oxo-
-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav szintézise

1,63 kg (4,03 mmol) [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoidol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat, 429 g (4,24 mol) trietil-amint és 5,59 kg metanolt elegyítünk. Az elegyhez 241 g, 4,82 mol) hidrazin-monohidrárt adunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 3 óra elteltével 60°C értékre hűtünk és a reakcióelegyet 7,326 kg vízre öntjük és az elegyhez 821 g vizes 37%-os sósav oldatot

adunk. 50°C hőmérsékleten, csökkentett nyomáson bepárlunk addig, amíg a reakcióelegy tömege 7,8 kg értékre csökken. A reakcióelegyet ezután 8,078 kg vízzel hígítjuk és a pH értéket 2,82 értékre állítjuk 37%-os vizes sósavas oldatot használva. Ezután a reakcióelegy hőmérsékletét 50°C-ra emeljük. 1 óra elteltével szűrünk, a szilárd terméket eltávolítjuk és a szűrőlepenyt vízzel mossuk (a pH-t 2,5 értékre állítjuk sósavval, 1,502 kg). A szűrleteket egyesítjük és mossuk. A pH értékét trietil-amint használva 7,22-re állítjuk. Csökkentett nyomáson, 60°C hőmérsékleten történő bepárlás után a reakcióelegy tömegét 4,65 kg-ra csökkentve zagyot kapunk. A zagyot 3,53 kg izopropanollal hígítjuk és 30 percen át keverjük. 5°C értékre történő hűtés után szilárd terméket kapunk. A szilárd terméket szűréssel elkülönítjük, izopropanollal mossuk és szárítás után a cím szerinti vegyületet kapjuk. (933 g, 84,4%).

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bróm-3-fenil-propil)-amino]-
-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbon-
sav szintézise

967 g (4,22 mol) 3-fenil-2(R)-bróm-propionsavat, 7,74 kg tetrahydrofuránt és 607 g (5,27 mol) N-hidroxi-szukcinimidet -5°C hőmérsékleten elkeverünk. Az elegyhez ezután lassan 2,5 óra alatt 828 g (4,01 mol) 1,3-diciklohexil-karbodiimid 1,936 kg tetrahydrofuránban elkészített oldatát adjuk oly módon, hogy az elegy hőmérséklete -3 és +3°C érték között maradjon. Ezután 19 órán át keverünk, a 2,3-diciklohexil-karbamidot csökkentett nyomáson történő szűréssel eltávolítjuk és a szűrőlepenyt 1,927 kg tetrahydrofuránnal mossuk. A szűrletet 50 ml térfogatú gömblombikban mossuk, 869 g (3,17 mol) [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat adagolunk és 22°C értéken 5,5 órán keresztül

keverünk. Az elegyhez ezután 77 g (0,76 mol) trietil-amint adagolunk és a keverést további 17 órán keresztül 22°C hőmérsékleten folytatjuk. Az elegyet ezután 10,427 kg etil-acetáttal hígítjuk, 9,94 kg vízzel mossuk, majd a mosást 214,2 g sósavval, 418 g nátrium-kloriddal, majd 12,328 kg vízzel és 418 g nátrium-kloriddal folytatjuk. Ezután magnézium-szulfát felett szárítunk, szűrünk és a szűrőlepenyt 2,193 kg etil-acetáttal mossuk. Csökkentett nyomáson az oldószert eltávolítjuk, 4,210 kg izopropanolt adagolunk és 12-16°C hőmérsékleten 17 órán keresztül keverünk, hűtünk és a terméket csökkentett nyomáson történő szűréssel elkülönítjük. 621 g izopropanollal történő mosás és szárítás után 940 g tömegű cím szerinti vegyületet kapunk 61%-os kitermeléssel.

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-acetyl-tio-3-fenil-propil)-amino]-
-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido-[2,1-a][2]benzazepin-4-
-karbonsav szintézise

1,052 kg (2,17 mol) [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bróm-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido-[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat, 13,256 kg acetont és 207,1 g (2,72 mol) tiol-ecetsavat elkeverünk. Az elegy hőmérsékletét -2°C értékre állítjuk és körülbelül 10 perc alatt 279,5 g kálium-hidroxid 270 g vízben elkészített oldatát adagoljuk. Az elegyet -4°C értéken 23 órán keresztül keverjük, majd 1,054 kg 37%-os sósavat (210 g) tartalmazó vizet adagolunk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A párlási maradékot 11,517 kg toluolban oldjuk 43°C hőmérsékleten és a 22 literes gömblombikba vezetjük, majd 4,067 kg vízzel mossuk. A mosást ezután 41°C hőmérsékleten folytatjuk 4,099 kg vízzel, melyben előzőleg 213 g nátrium-kloridot oldottunk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a szilárd párlási maradékot 10,239 kg toluolban oldjuk, szűrjük és hűtjük.

-2°C-on történő hűtés után a szilárd terméket vákuumszűréssel összegyűjtjük, 1,103 kg tolullal mossuk és csökkentett nyomáson 80°C hőmérsékleten végzett szárítás után 859 g (82,5%-os kitermelés) cím szerinti vegyületet kapunk.

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenil-propil)-amino]-
-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbon-
sav széntézise

57 mg (0,12 mmol) [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-acetyl-tio-3-fenil-propil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat 0,25 ml oxigénmentesített lítium-hidroxidot (1 molos vizes oldat, 0,25 mmol) 3 ml metanolban oldunk. Az oldatot 30 percen keresztül argon atmoszférában szobahőmérsékleten keverjük. Az oldat térfogatát 1,5 ml értékre csökkentjük csökkentett nyomást alkalmazva, majd cseppenként erőteljes keverés közben 2 molos sósavat adunk 2 ml térfogatban. A kivált csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson 1 órán keresztül szárítjuk excikátorban. A szárítást 35°C értéken 1 napon át folytatjuk és így módon a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér elektrosztatikus por formájában.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben
 G jelentése valamely aromás csoport, mégpedig (d) vagy (e) képletű csoport vagy (a), (b), (c), (f) vagy (g) általános képletű gyűrűs csoport; ahol

X₁ jelentése kénatom vagy -NH csoport;

X₂ jelentése kénatom, oxigénatom és -NH csoport; és

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport;

azzal jellemezve, hogy

(i) valamely (2) általános képletű ftálimido-aril-aminosav-amidot, ahol a képletben

Ar jelentése (j) képletű csoport, vagy valamely (h), (i) vagy (k) általános képletű csoport; ahol

X₁ jelentése kénatom vagy -NH csoport;

X₂ jelentése kénatom, oxigénatom és -NH csoport;

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport;

glutár-dialdehiddel reagáltatva a (3) képletű 1,4-dihidro-piridin-származékot kapjuk, ahol a képletben Ar jelentése a fentiekben megadott;

(ii) a kapott 1,4-dihidro-piridin-származékot valamely alkalmas ciklizáló savval reagáltatva a (4) általános képletű 1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]azepint kapjuk, ahol G jelentése a fentiekben megadott; és

(iii) a kapott 1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]azepint szénmonoxiddal valamely alkalmas sav jelenlétében reagáltatjuk, majd hidratáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy ciklizáló savként valamely trifluor-metán-szulfonsav / trifluor-ecetsav-anhidrid keverékét használjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy ciklizáló savként kénsav / trifluor-ecetsav-anhidrid keverékét használjuk.

4. (3) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

Ar jelentése (j) képletű, vagy valamely (h), (i) vagy (k) általános képletű csoport; ahol

X₁ jelentése kénatom vagy -NH csoport;

X₂ jelentése kénatom, oxigénatom vagy -NH csoport;

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoport.

5. A 4. igénypont oltalmi körébe tartozó (S)-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,4-dihidro-piridin.

6. A 4. igénypont oltalmi körébe tartozó (R)-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-1-oxo-3-fenil-propil]-1,4-dihidro-piridin.

7. (4) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

G jelentése (d) vagy (e) képletű csoport, vagy valamely (a), (b), (c), (f) vagy (g) általános képletű aromás gyűrűs csoport, ahol az általános képletben

X₁ jelentése kénatom vagy -NH csoport;

X₂ jelentése kénatom, oxigénatom vagy -NH csoport; és

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fenilcsoport vagy 1-4 szén-atomos alkoxicssoport.

8. A 7. igénypont oltalmi körébe tartozó (S)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin.

9. A 7. igénypont oltalmi körébe tartozó (R)-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)]-1,2,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin.

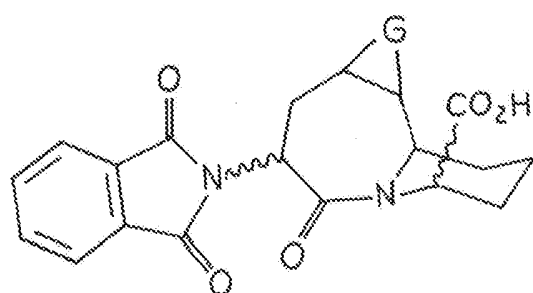
A meghatalmazott


Somlai Mária
szabványügyi igazgató
B.G. & K. Szabványügyi Igazgatósága
1062 Budapest, József körút 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

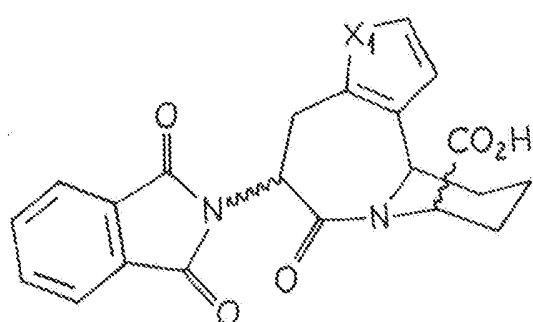
+ 7 lap rajz
MC

1/8

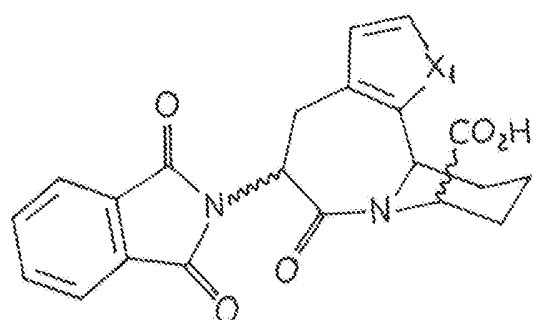
NYOMDAPÉLDÁNY



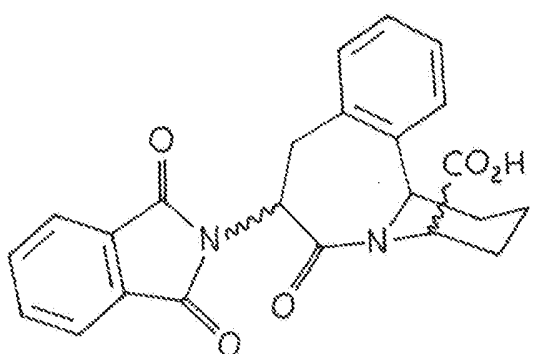
(I)



(Ia)

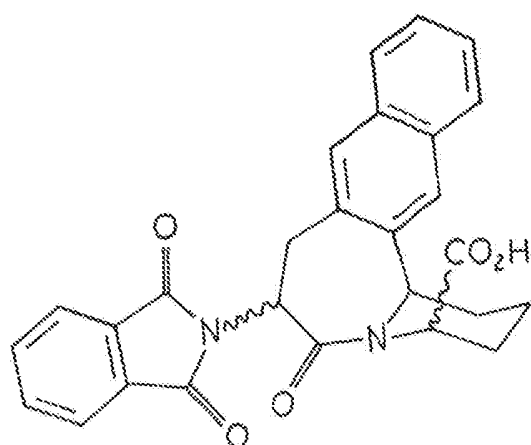


(Ib)

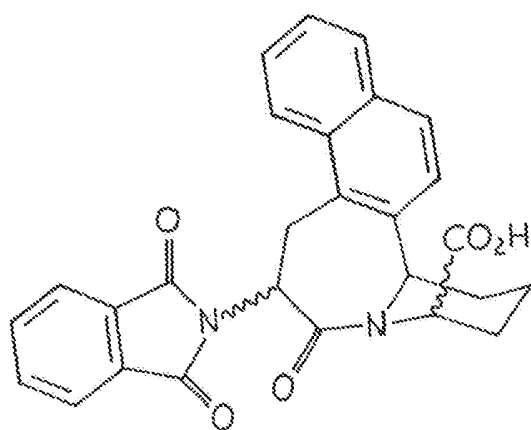


(Ic')

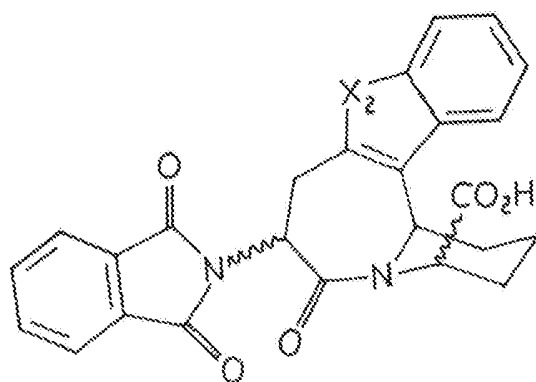
NYOMDAPÉLDÁNY

2/8
7

(Id)



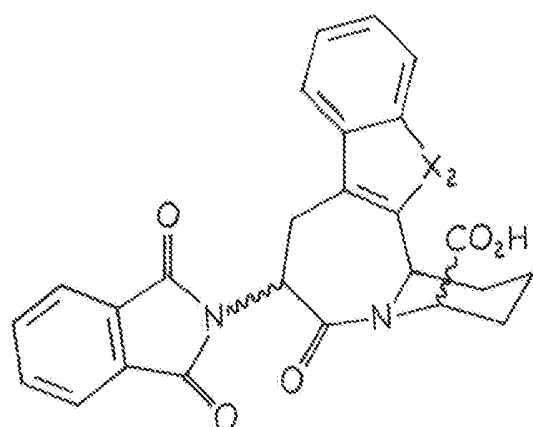
(Ie)



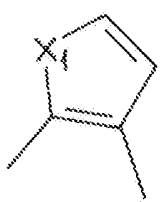
(If)

3/8/

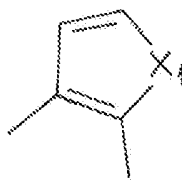
NYOMDAPÉLDÁNY



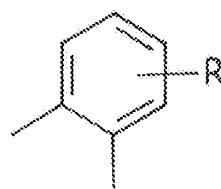
(1g)



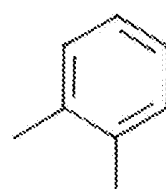
(a)



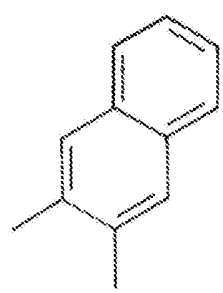
(b)



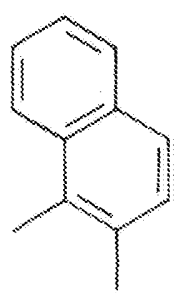
(c)



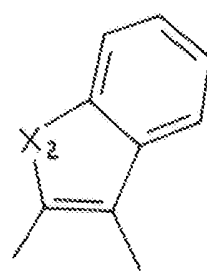
(c')



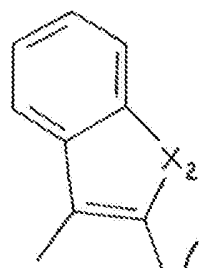
(d)



(e)



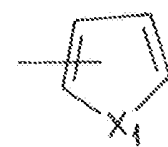
(f)



(g)



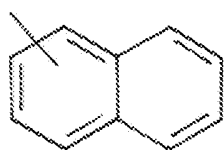
(h)



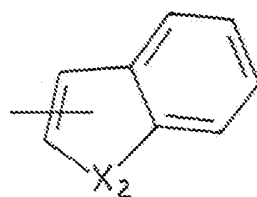
(i)

NYOMDAPÉLDÁNY

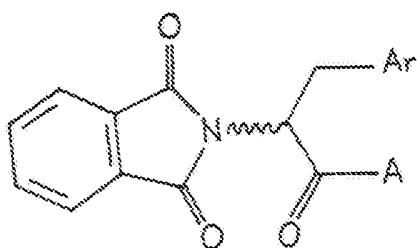
4/8



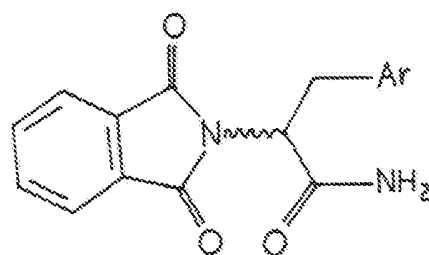
(j)



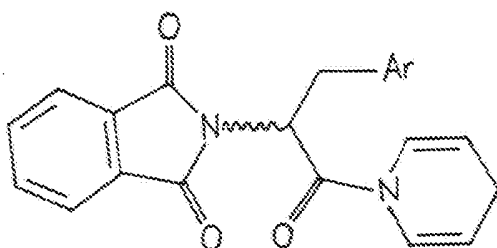
(k)



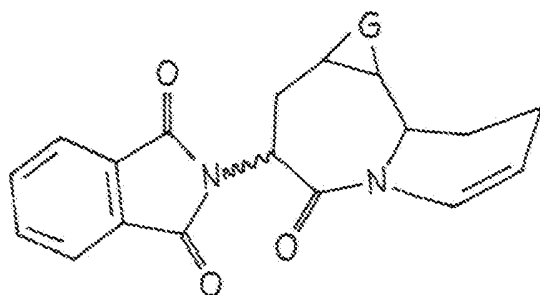
(1)



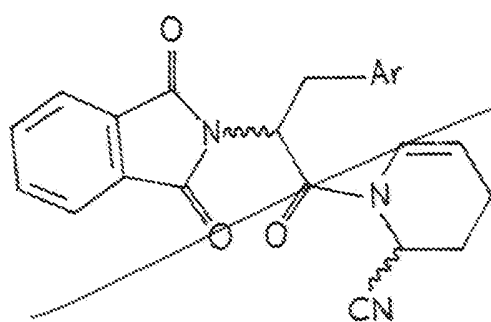
(2)



(3)



(4)



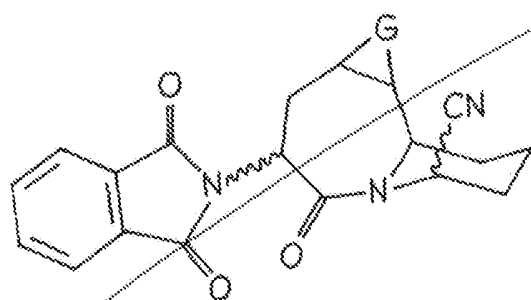
(6)

Solubila

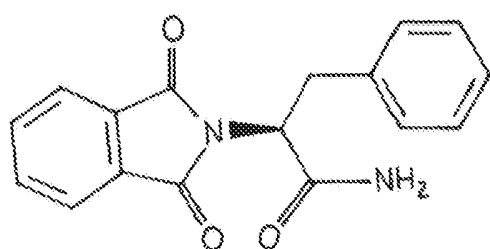
NYOMDAPÉLDÁNY

5/8

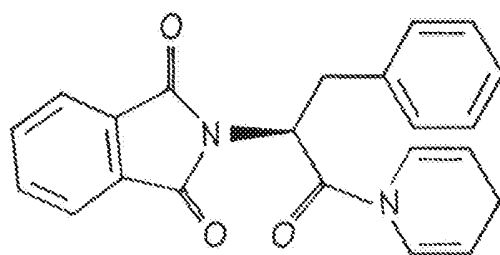
Schulz



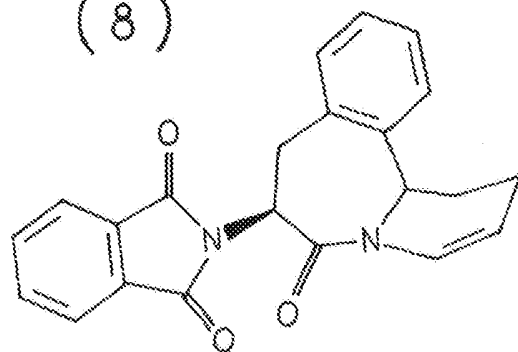
(7)



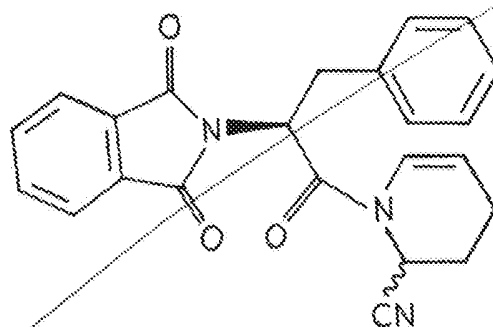
(8)



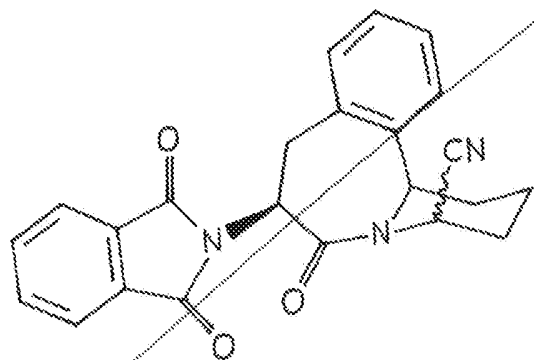
(9)



(10)



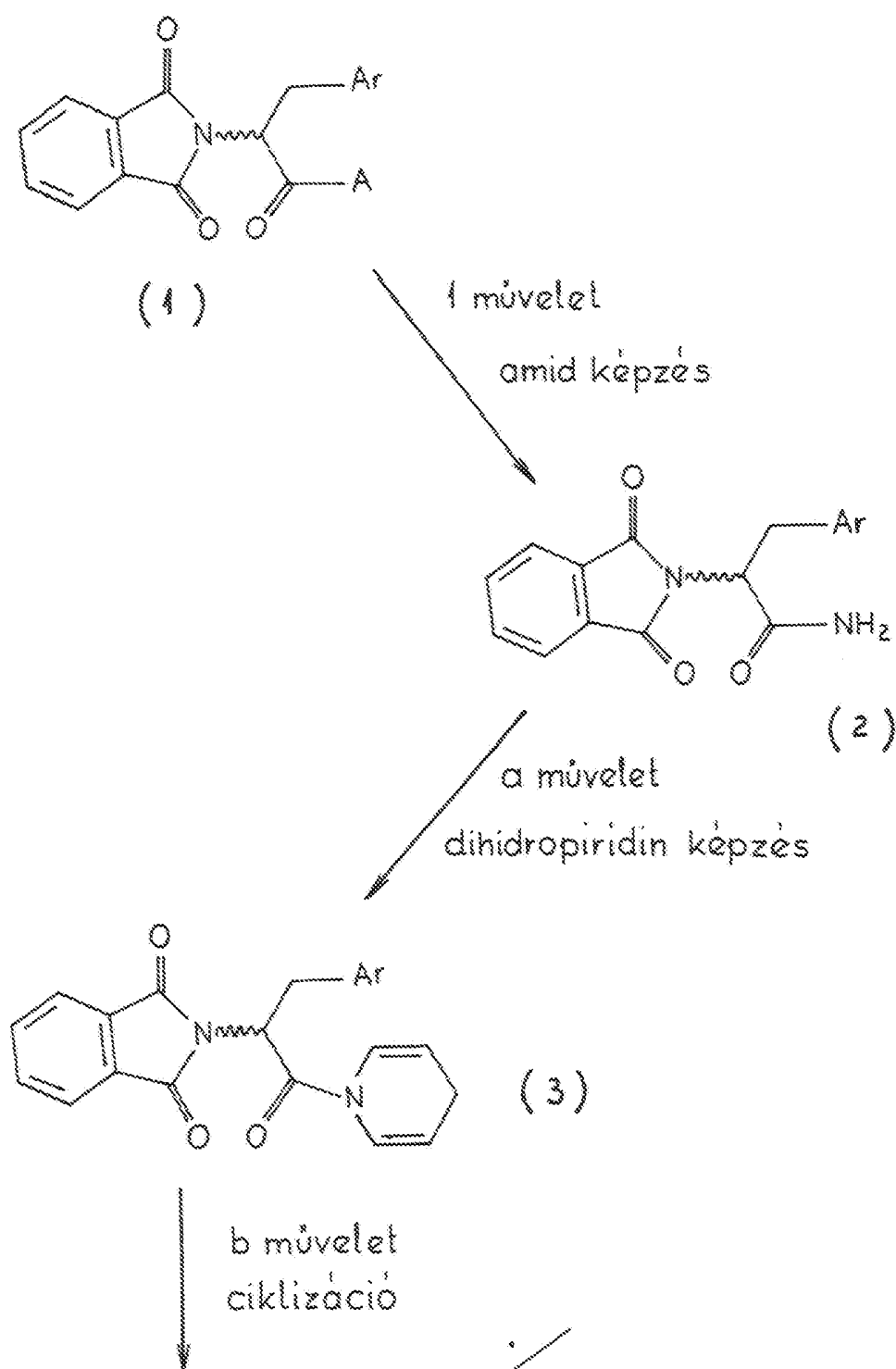
(11)



(12)

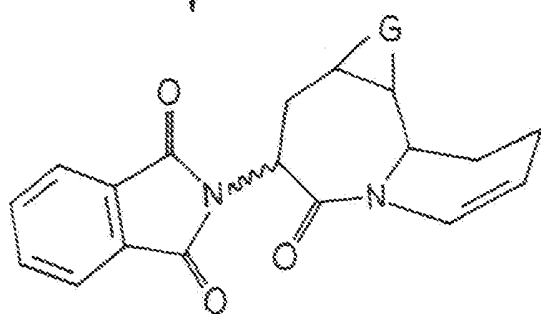
NYOMDAPÉLDÁNY

A reakcióvázlat



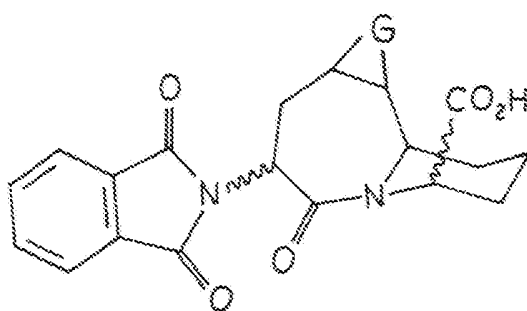
A reakcióvázlat (folytatás)

b művelet
ciklizálás



(4)

c művelet
karbonilezés
majd hidratálás



(1)