

71494

1994. 03. 07. (6-35512)

It is now 10:30 AM. The weather is 74°F/74°F.

A találmány tárgyát az (I) általános képletű aminosavszármazékok és gyógyászati szempontból elfogadható sóik képezik, amelyek angiotenzin I átalakító enzimet gátló aktivitással, vazopresszin antagonistá hatással és atriális nátriuretikus peptid hidrolázt gátló hatással bírnak. Az (I) általános képletben

R² jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport,

adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport;

m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2, és

J jelentése egy angiotenzin I átalakító enzimet gátló aktivitással bíró gyűrűs csoport.

A találmány körébe tartoznak a fenti vegyületeket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények is.

gyógyászati készítmény (1)

412/95

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

A

Amínosavszármazékok
Aminosavszármazékok

EISAI CO. LTD., Bunkyo-ku, Tokyo, Japán

Feltalálók:

OINUMA Hitoshi,

Tsukuba-shi, Ibaraki, Japán

SUDA Shinji,

Toride-shi, Ibaraki, Japán

YONEDA Naoki,

Tsukuba-shi, Ibaraki, Japán

KOTAKE Makoto,

Abiko-shi, Chiba, Japán

HAYASHI Kenji,

Tsukuba-shi, Ibaraki, Japán

MIYAKE Kazutoshi,

Ushiku-shi, Ibaraki, Japán

MORI Nobuyuki,

Tsukuba-shi, Ibaraki, Japán

SAITO Mamoru,

Tsukuba-shi, Ibaraki, Japán

MATSUOKA Toshiyuki,

Tsukuba-shi, Ibaraki, Japán

NAMIKI Masayuki,

Tsukuba-shi, Ibaraki, Japán

SUDO Takeshi,

Tsuchiua-shi, Ibaraki, Japán

SOUDA Shigeru,

Ushiku-shi, Ibaraki, Japán

A bejelentés napja: 1994. 06. 10.

Elsőbbségei: 1993. 06. 11. (5-140346)
 1993. 06. 14. (5-141841)
 1993. 07. 06. (5-166692)
 1993. 10. 28. (5-270283)
 1993. 10. 28. (5-292830)
 1993. 11. 08. (5-300807)
 1993. 11. 16. (5-308577)
 1993. 12. 17. (5-317665)
 1994. 02. 08. (6-34300)
 1994. 02. 08. (6-34301)
 1994. 03. 07. (6-35511)
 1994. 03. 07. (6-35512)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/JP94/00947

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/28901

A szív általában szívelégtelenségnek nevezett megbetegedései körén belül nem csak az akut szívelégtelenség, hanem az azonnali kezelést nem igénylő kór, például a krónikus szívelégtelenség is közvetlenül végzetes lehet számunkra, ha előrehaladott állapotba jut. Ennek megfelelően jó ideje aktív vizsgálatok folynak ezen betegség gyógyszereinek kutatására. Ezen kutatások eredményeként napjainkig számos gyógyszert dolgoztak ki a szívelégtelenség kezelésére, ezen gyógyszerek különböző mechanizmusok révén hatnak.

Például jó ideje használják gyógyszerként a szívglükozidokat, amelyek példájaként a digitalist említjük, ezek a hatóanyagok javítják a szív összehúzó erejét és tűréshatárát az igénybevétel iránt, anélkül, hogy megnövelnék a szív-frekvenciát. Ezeknek a szívglükozidoknak azonban az a hiányosságuk, hogy mindegyik csak szűk biztonsági tartományon belül használható, és csak a betegek korlátozott körének adható. Ezen kívül néhány mellékhatást is kifejtenek, például súlyos aritmiát okoznak, ami hasznosságukat csökkenti.

A visszamaradt szívelégtelenség okozta vérpangás megkönnyítésére időnként diuretikumokat, például furosemidet és spironolaktont alkalmaznak. Bár ezek a gyógyszerek azzal az előnnyel bírnak, hogy a szívelégtelenség enyhe eseteiben is használhatóak, és enyhítik a szubjektív tüneteket, hátrányuk, hogy mellékhatásokkal bírnak, például elektrolit zavarokat és diszglykémiát okoznak, és nem kapcsolatosak közvetlenül a terhelhetőség

iránti tűréshatár javulásával, és az úgynevezett "életminőség" javulásával.

A véráramlásnak a koszorúerekben való javítására értágítóként használnak nitrátokat is, például izoszorbid-nitrátot, továbbá α -receptor blokkolószereket, amelyek példái többek között a bunazozin és a prazosin. Bár az előbbit széles körben használják, mivel enyhíti az előterhelést, javítja a szubjektív tüneteket és a terhelhetőség tűréshatárát, azonnali hatást fejt ki, és nincs súlyos mellékhatása, azzal a hátránnyal bír, hogy könnyen hozzá lehet szokni. Másrészt, az utóbb említett gyógyszerre az jellemző, hogy enyhíti mind az előterhelést, mind az utóterhelést, és emeli a szív-frekvenciát. Ezekről a szerekről azonban azt írták le, hogy nincsenek pozitív hatással a szubjektív tünetekre és a terhelhetőség tűréshatárára.

Továbbá, vannak olyan ismert β -stimuláló hatóanyagok, mint a dopamin és a dobutamin, amelyek mindegyike hatásos a szív-összehúzódás fokozására, szükségállapotban, akut szívelégtelenségénél elsőként alkalmazhatók. Ezeknél a hatóanyagoknál azonban fennáll a hozzászokás veszélye, és esetenként például aritmiát okoznak. Az is ismert, hogy bizonyos mellékhatásokat fejtenek ki, például szívizom rendellenességeket okoznak. Ennek folytán ezen hatóanyagok alkalmazásakor óvatosságnak kell lenni.

Az utóbbi években azonban az atriális nátriuretikus peptid hidroláz [neutrális endopeptidáz: NEP 24, 11] inhibitorok és az angiotenzin I átalakító enzim (a továbbiakban egyszerűen ACE) inhibitorok vonták magukra a figyelmet, mint a szívelégtelenség új gyógyszerei.

Az előzőekben említett atriális nátriuretikus peptid (a

továbbiakban egyszerűen ANP) egy hormon, amely hatásos víz diuretikus/nátriuretikus hatása mellett értágító hatással és egyéb hatásokkal is bír, a szimpatikus idegek szuppressziója folytán a norepinefrin szabaddá válását visszaszorítja, gátolja renin kiválasztódását a vesében, és gátló hatással bír aldoszteron mellékvesében való kiválasztására, továbbá a víz permeabilitás vénában való növelésével gátolja a perfúziót, és egyéb hatásokkal bír. A például megnövekedett előterheléssel járó pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegben az ANP funkciója tekintetében úgy véljük, hogy az ANP kiválasztása a pitvar-tágulás stimulálásával arányosan gyorsul, és ezáltal kompenzációsan szabályozott a keringő testfolyadék mennyisége. Valójában az ANP adagolása folytán a szívelégtelenségben szenvedő betegben csökken a tüdő-éknyomás és a diuretikus hatás, és javul a szívindex és a lökettérfogat. Továbbá, azt ismertetik, hogy az ANP visszaszorítja olyan endogén hormonok szabaddá válását, amelyek a szívelégtelenség káros körét (circulus vitiosus) elősegítik, például visszaszorítják az aldoszteron és a norepinefrin szabaddá válását, ezáltal különböző szempontokból enyhítik a szívelégtelenség patológiás állapotát. Ezek a hatások az ANP-t kedvezővé teszik nemcsak a szívelégtelenség, hanem a magas vérnyomás kezelésében is.

Mivel az ANP egy peptid, nem adagolható orálisan, metabolikus stabilitása igen gyenge, ez azzal a problémával jár, hogy jelenleg csak klinikailag használható akut szakaszban. Azt is ismertették, hogy az ANP hatása tartós adagolás esetén romlana. Így alkalmazása gondosságot kíván.

Az ANP előzőekben ismertetett jellemzőinek figyelembe-

vételével nagy figyelmet szenteltek az előzőekben említett ANP hidroláz inhibitornak (a továbbiakban NEP inhibitor), mint egy az ANP-vel kapcsolatos orális adagolású készítménynek. Azt ismertették, hogy ha NEP inhibitort adnak szívelégtelenségben szenvedő betegeknek, megnő a vér ANP szintje, és nátriuretikus hatás jelentkezik. A létező NEP inhibitorok azonban csak gyengén hatnak a kardiovaszkuláris dinamikára, és nem képesek egyértelműen kifejtetni az előterhelésre és utóterhelésre való enyhítő hatást.

Másrészt beigazolódott az ACE inhibitorok hasznossága, amely vegyületek értágítók, mivel visszaszorítják az angiotenzin II (a továbbiakban AT-II) képződését, amely utóbbi a szívelégtelenség egy szaporulat faktora, ezáltal jelentősen fejleszti az NYHA súlyosságát, és fokozza a terhelhetőség tűréshatárát krónikus szívelégtelenségnél, ezáltal élet-meghosszabbító hatást vált ki. Azonban, a létező ACE inhibitorok betegekre való hatásos aránya nem mindig magas, hatékonyságuk betegről-betegre széles körben változó. Ezen kívül felmerült, hogy az ACE inhibitorok mellékhatásokkal bírnak, például alacsony vérnyomást okoznak, ezáltal korlátozott alkalmazásuk a csökkent vesefunkcióban szenvedők számára.

Amint azt az előzőekben ismertettük, a létező NEP inhibitorok és ACE inhibitorok mindegyikének használhatósága korlátozott, bár magukra vonták a közönség figyelmét, mint a szívelégtelenség új gyógyszerei. Ezért sürgősen szükséges egy olyan gyógyszer létrehozása, amely mind a NEP gátló hatás, mind az ACE gátló hatás előnyeivel bír.

Vizsgálatainkat ezen körülmények között olyan gyógyszer

irányában folytattuk, amely orálisan adagolható, nagy metabolikus stabilitású és nagy hatékonysági arányú, továbbá a szövődményekkel bíró betegek széles körében használható. Ennek eredményeként azt találtuk, hogy a kívánt cél elérhető egy aminosavszármazék vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója alkalmazásával, amelyet a következőkben mutatunk be.

A találmány tárgyát egy olyan gyógyászati készítmény képezi, amely az (I) általános képletű aminosavszármazék vagy gyógyászati szempontból elfogadható sói terápiás vagy profilaktikus szempontból megfelelő dózisát és gyógyászati szempontból elfogadható töltőanyagot tartalmaz. Az (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport, adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport;

m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2 és

J jelentése egy gyűrűs csoport, amely angiotenzin I átalakító enzim gátló hatással bír.

Az (I) általános képletű vegyület J csoportjának deffini-ciójában megjelölt ACE gátló aktivitással bíró gyűrűs csoport magában foglal minden olyan csoportot, amely ACE gátló hatással bír, és egy telített vagy telítetlen monociklusos vagy összeolvadt gyűrűt tartalmaz. Sajátos példája ennek a csoportnak a (1) általános képletű csoport, de a csoport nem korlátozódik erre a körre, az (1) általános képletben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

Y^1 jelentése $-(CR^5R^6)_p-Z-(CR^7R^8)_q-$ általános képletű csoport, ahol R^5 , R^6 , R^7 és R^8 azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport, vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport; Z jelentése $-(CH_2)_r-$ általános képletű csoport, ahol r értéke 0 vagy 1, továbbá $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$ vagy $-NR^9-$ általános képletű csoport, ahol R^9 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

és p és q értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1 és 4 közötti egész szám, és p és q összege 6 vagy ennél kisebb;

azzal a megköötéssel, hogy az R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 helyettesítőkben ha két szénatom, amelyek $R^5 - R^9$ közül tetszés szerinti helyettesítőt hordoznak, egymással szomszédosak, a két szénatom és a két helyettesítő egymáshoz kötődhet, és együtt egy benzolgyűrűt vagy egy heteroarilgyűrűt képezhetnek, amely adott esetben helyettesített;

és ha R^2 jelentése arilcsoport, p értéke 2, q értéke 2, Z jelentése egy $-(CH_2)_{r'}$ - általános képletű csoport, ahol r' értéke 0, és két tetszés szerinti $R^{7'}$ és $R^{8'}$ helyettesítő, amelyek szomszédos szénatomokhoz kapcsolódnak, összekapcsolódva egy benzolgyűrűt alkotnak, ennek a benzolgyűrűnek egy adott esetben helyettesített arilcsoporttal helyettesítettnek kell lennie; és

R^4 jelentése hidrogénatom, vagy egy 5-7-tagú gyűrű képzésére alkalmas csoport, amely egy kén- vagy oxigénatomot tartalmazhat az R^7 vagy R^8 helyettesítővel kombinációban.

A találmány további megvilágítására példaként, a korlátozás

szándéka nélkül, konkrétan bemutatunk néhány, a találmány körébe tartozó vegyületet: ezek a(2), (3), (4), (5), (6), (7) és (8) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsosport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

u értéke 0, 1 vagy 2,

R^{19} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, hidroxilcsoport vagy halogénatom;

m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2;

R^{14} és R^{15} mindegyike hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, hidroxilcsoport, halogénatom, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport;

s és t értéke 0, 1 vagy 2;

Y^9 jelentése $-(CH_2)_w-$ általános képletű csoport, ahol w értéke 0 vagy 1; -S-, -SO-, -SO₂-, -O- vagy -NR¹⁷- általános képletű csoport, ahol R^{17} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R^{10} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, hidroxilcsoport, halogénatom, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben

helyettesített heteroarilcsoport;

Y^4 jelentése $-(CH_2)_x$ - általános képletű csoport, ahol x értéke 0 vagy 1; $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$ vagy $-NR^{17}$ - általános képletű csoport, ahol R^{17} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; és

R^{18} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport.

A találmány körén belül az R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} helyettesítők definíciójában rövid szénláncú alkilcsoporton egyenes vagy elágazó láncú 1 - 8 szénatomos, előnyösen 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot értünk. Ilyenek például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil- (amil)-, izopentil-, neopentil-, terc-pentil-, 1-metil-butil-, 2-metil-butil-, 1,2-dimetil-propil-, n-hexil-, izohexil-, 1-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 3,3-dimetil-butil-, 1-etil-butil-, 2-etil-butil-, 1,1,2-trimetil-propil-, 1,2,2-trimetil-propil-, 1-etil-1-metil-propil- és 1-etil-2-metil-propil-csoport. Az előnyös példák körébe tartoznak a metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, n-pentil- és izopentilcsoport. R^2 helyettesítőként különösen előnyös az izobutilcsoport, még előnyösebb az S-izobutil-csoport, azaz az 1(S)-metil-propil-csoport.

Az R^{10} , R^{13} , R^{14} és R^{15} helyettesítők definíciójában szereplő rövid szénláncú alkoxics csoport az előzőekben említett rövid szénláncú alkilcsoportokból származtatott csoportokat jelenti, például metoxi-, etoxi-, izopropoxi-, n-butoxi- és terc-butoxi-

-csoportot.

Az R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{14} , és R^{15} helyettesítők definíciójában szereplő arilcsoport megjelölésen többek között például fenil-, 2-naftil-, 3-naftil- és antracenilcsoportot értünk.

Ebben az esetben a helyettesítők lehetnek például rövid szénláncú alkilcsoport, például metil-, etil-, propil- és izopropilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoportok, például metoxi-, etoxi-, propil-oxi- és izopropil-oxi-csoport, arilcsoport, aril-alkil-csoport, heteroarilcsoport, heteroaril-alkil-csoport, nitro- vagy hidroxilcsoport, adott esetben mono- vagy diszubsztituált aminocsoport, acilcsoport, például formil- vagy acetilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, alkoxi-alkil-, amino-alkil-, karbamoil-, tiol-, alkil-tio-, szulfinil-, szulfonil-, alkil-szulfinil- vagy alkil-szulfonil-csoport, halogénatom, adott esetben védett karboxilcsoport, adott esetben védett karboxi-alkil-csoport, és adott esetben védett acil-alkil-csoport.

Az R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{14} , és R^{15} helyettesítők definíciójában előforduló adott esetben helyettesített heteroarilcsoport jelentése 3 - 8-tagú, előnyösen 5-6-tagú gyűrű vagy összeolvadt gyűrű, amely legalább egy heteroatomot, például oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaz.

Ezen csoportok példáiként említjük többek között a tienil-, furanil-, piranil-, 2H-pirrolil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidil-, piridazinil-, izotiazolil-, izoxazolil-, furazanil-, benzotienil-, izobenzofuranil-, kromenil-, indolidinil-, izoindolil-, indolil-, purinil-, kinolidinil-, izokinolil-, kinolil-, ftálazinil-,

kinazolil-, karbazolil-, akridinil- és fenantridinilcsoportot.

Ebben az esetben a helyettesítők jelentése azonos az arilcsoportoknál az előzőekben leírtakkal.

Az R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^{18} helyettesítők definíciójában szereplő, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoportok aril egységének jelentése az előzőekben az arilcsoportoknál leírt.

Ebben az esetben az alkilcsoportok jelentése azonos az előzőekben a rövid szénláncú alkilcsoportoknál leírtakkal. Továbbá, ebben az esetben a helyettesítő jelentése az előzőekben az arilcsoportnál leírtakkal azonos.

Az R^2 , R^5 , R^6 , R^7 és R^8 helyettesítők definíciójában szereplő, adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoportok heteroaril egységének jelentése az előzőekben a heteroarilcsoportokra megadott.

Ebben az esetben az alkil egység jelentése az előzőekben a rövid szénláncú alkilcsoportokra megadott. Továbbá, ebben az esetben a helyettesítők jelentése azonos az előzőekben a heteroarilcsoportoknál leírtakkal.

Az R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{15} és R^{19} helyettesítők definíciójában szereplő halogénatom jelentése például fluor-, klór-, bróm- és jódatom.

Az R^3 helyettesítő definíciójában szereplő karboxil védőcsoport megjelölésen olyan karboxil védőcsoportokat értünk, amelyek in vivo lehidrolizálnak a karboxilcsoportot szabaddá téve. Ilyen védőcsoportok például a rövid szénláncú alkilcsoportok, például metil-, etil- és terc-butil-csoport; az adott esetben helyettesített fenilcsoporttal helyettesített rövid

szénláncú alkilcsoportok, például a p-metoxi-benzil-, p-nitro-benzil-, 3,4-dimetoxi-benzil-, difenil-metil-, tritil- és fenetilcsoport; halogénezett rövid szénláncú alkilcsoportok, például a 2,2,2-triklór-etil- és a 2-jód-etil-csoport; (rövid szénláncú alkanoil)-oxi-(rövid szénláncú alkil)-csoportok, például pivaloil-oxi-metil-, acetoxi-metil-, propionil-oxi-metil-, butiril-oxi-metil-, valeril-oxi-metil-, 1-acetoxi-etil-, 2-acetoxi-etil-, 1-pivaloil-oxi-etil- és 2-pivaloil-oxi-etil-csoport; (magasabb szénatomszámú alkanoil)-oxi-(rövid szénláncú alkil)-csoportok, például palmitoil-oxi-etil-, heptadekanóil-oxi-metil- és 1-palmitoil-oxi-etil-csoport; (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-oxi-(rövid szénláncú alkil)-csoportok, például metoxi-karbonil-oxi-metil-, 1-butoxi-karbonil-oxi-etil- és 1-(izopropoxi-karbonil)-oxi-etil-csoport; karboxi-(rövid szénláncú alkil)-csoportok, például karboxi-metil- és 2-karboxi-etil-csoport; heterogyűrűs csoportok, például 3-ftalidilcsoport; adott esetben helyettesített benzoil-oxi-(rövid szénláncú alkil)-csoportok, például 4-(glicil-oxi)-benzoil-oxi-metil- és 4-[N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil-oxi]-benzoil-oxi-metil-csoport; (helyettesített dioxolén)-(rövid szénláncú alkil)-csoportok, például (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil-csoport; cikloalkil-helyettesített (rövid szénláncú alkanoil-oxi)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, például 1-ciklohexil-acetil-oxi-etil-csoport; és cikloalkil-oxi-karbonil-oxi-(rövid szénláncú alkil)-csoportok, például 1-ciklohexil-oxi-karbonil-oxi-etil-csoport.

Az R^1 helyettesítő definíciójában szereplő acilcsoportok körébe tartoznak alifás és aromás acilcsoportok és heterogyűrűs csoportokból származó acilcsoportok, például rövid szénláncú

alkanoilcsoportok, például formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, valeril-, izovaleril- és pivaloilcsoport, aroilcsoportok, például benzoil-, toluoil- és naftoilcsoport, heteroarilcsoportok, például furoil-, nikotinoil- és izonikotinoil-csoport. Ezek közül különösen előnyösek például a formil-, acetyl- és benzoilcsoport.

A találmány körén belül gyógyászati szempontból elfogadható sókon értünk szerves savakkal alkotott sókat, például hidrogén-klorid-, szulfát-, hidrogén-bromid- és foszfátsókat, valamint szerves savakkal alkotott sókat, például formiát-, acetát-, trifluor-acetát-, maleát-, fumarát-, tartarát-, metánszulfonát-, benzolszulfonát- és toluolszulfonát-sókat.

A találmány szerinti vegyületek szerkezetük következtében különböző sztereoizomerek formájában fordulhatnak elő. Természetesen ezek mindegyike a találmány oltalmi körébe tartozik. A találmány szerinti vegyületek körén belül előnyösek a (VII) általános képlet körébe tartozó vegyületek. Szerkezetük következtében ezek a vegyületek is különböző optikai izomerek formájában létezhetnek, térbeli szerkezete folytán előnyösek ezek közül a (VII') általános képlettel jellemezhető vegyületek.

A találmány szerinti vegyületek körén belül azok, amelyekben a (9) képletű oldallánc - amely a (VII) általános képletű vegyületekben közös - egy gyűrűs csoporthoz kapcsolódik, fokozott hatással bírnak a hasonló szerkezetű vegyületekhez viszonyítva. Ezek a vegyületek jelentősen jobb hatást fejtenek ki a hasonló szerkezetű vegyületekhez viszonyítva intravénás adagolás esetén. Továbbá, jelentősen jobb hatást fejtenek ki a hasonló szerkezetű vegyületekhez mérten orális adagolás esetén, mivel

azokénál jobb biológiai hozzáférhetőségük.

A következőkben a találmány szerinti vegyületek előállítására használható főbb eljárásokat ismertetjük. Természetesen, a találmány szerinti vegyületek előállíthatók ezeken a bemutatott eljárásokon kívül ismert reakciók különböző kombinációival is.

A-1 előállítási eljárás

Az eljárást az A-1 reakcióvázlatban mutatjuk be, ahol R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport;

R^{10} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, hidroxilcsoport, halogénatom, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport;

R^{1a} jelentése acilcsoport,

R^{3a} jelentése karboxil-védőcsoport;

p értéke 1 vagy 2; és m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

1. Lépés

Ebben a lépésben egy (XX) általános képletű 3-amino-benzazepin-2-on-származékot egy (XXI) általános képletű karbonsav-származékkal vagy aktív származékával, például sav-halogenid-jével kondenzálunk, így egy (XXII) általános képletű aminszármazékot nyerünk. A kondenzálást szokásos módon hajtjuk végre. Például a (XX) általános képletű 3-amino-benzazepin-2-on-származékot inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetra-

hidrofuránban, szokásosan alkalmazott kondenzálószer jelenlétében reagáltatjuk a (XXI) általános képletű karbonsavszármazékkal. A szokásosan alkalmazott kondenzálószer példáiként említjük a következőket: EEDQ (1-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin), DCC (1,3-diciklohexil-karbodiimid), DEC [1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrogén-klorid] vagy di-etil-ciano-foszfónát. A reakció termékeként a (XXII) általános képletű aminszármazékot nyerjük. Ha a kondenzációs reakciót a (XXI) általános képletű karbonsavszármazék sav-kloridjával való sítjük meg, a (XXI) általános képletű karbonsavszármazékot megfelelő inert oldószerben alakítjuk sav-kloriddá egy szokásosan alkalmazott klórozószer, például tionil-klorid vagy oxalil-klorid alkalmazásával, majd ezután reagáltatjuk a (XX) általános képletű 3-amino-benzazepin-2-on-származékkal a (XXII) általános képletű vegyület előállítására.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint kapott (XXII) általános képletű amidszármazék észtercsoportját és acil-tio-csoportját védőcsoportjától szokásos módon megfosztjuk, így a (XXIII) általános képletű célvegyületet kapjuk. A védőcsoportok eltávolítását szakember számára ismert módon végezzük. Végrehajthatjuk például a (XXII) általános képletű amidszármazék híg vizes lúgoldatban, például nátrium-hidroxid vagy lítium-hidroxid oldatban vagy híg vizes ásványi sav oldatban való hidrolízisével.

A-2. előállítási eljárás

Ha R^{10} helyettesítőként adott esetben helyettesített aril-csoportot tartalmazó vegyületet kívánunk előállítani, a (XX')

általános képletű vegyület az A-2. reakcióvázlatban bemutatott módon állítható elő.

A reakcióvázlatban R^{3a} és p jelentése az előzőekben megadott;

R^{10a} jelentése adott esetben helyettesített arilcsoporsort; és

X jelentése halogénatom.

1. Lépés

Ebben a lépésben a (XXIV) képletű hidroxí-tetralon-származékot trifluor-metánszulfonilezzük, ezáltal a (XXV) képletű trifluor-metánszulfonil-oxi-származékot nyerjük. Ezt a reakciót úgy hajtjuk végre, hogy a (XXIV) képletű vegyületet trifluor-metánszulfonsavanhidriddel vagy trifluor-metánszulfonil-kloriddal reagáltatjuk inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban egy bázis, például piridin jelenlétében.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (XXV) képletű trifluor-metánszulfonil-oxi-származékot egy (X) általános képletű aril-bórsav-származékkal vagy egy (XI) általános képletű aril-ón-származékkal kapcsoljuk, így nyerjük a (XXVI) általános képletű aril-tetralon-származékot. A (XXV) képletű vegyületnek a (X) vagy (XI) általános képletű vegyülettel való kapcsolását a reakciót nem gátló megfelelő oldószerben hajtjuk végre megfelelő bázis és egy palládiumkatalizátor jelenlétében. Oldószerként használhatunk például szénhidrogéneket, például toluolt, valamint amidokat, például N,N'-dimetil-formamidot. Az alkalmazható bázisok példáiként említjük az alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátokat, például a kálium-karbonátot és a kalcium-kar-

bonátot, a szerves bázisok példáulként a trietil-amint és az N-metil-morfolint. A palládiumkatalizátorok példájaként említhetjük a tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium (0)-t.

3. Lépés

Ebben a lépésben a 2. lépés szerint előállított (XXVI) általános képletű aril-tetralon-származékból nyerünk szokásos módon végrehajtott átrendezéssel (XXVII) általános képletű benzazepinszármazékot. Az átrendezést végrehajthatjuk szakember számára ismert módszerekkel, például Beckmann átrendeződéssel, Schmidt átrendeződéssel vagy hasonló módon. Közelebbről, a Beckmann átrendeződés esetén a (XXVII) általános képletű benzazepinszármazékot a (XXVI) általános képletű aril-tetralon-származéknak hidroxil-amin-hidrogén-kloriddal való reagáltatásával, majd a kapott oximnak például egy megfelelő sav jelenlétében való melegítésével nyerjük. A Schmidt-átrendeződést például egy olyan módszerrel valósítjuk meg, amely magában foglalja hidrazinsavval vagy nátrium-aziddal megfelelő sav jelenlétében történő reagáltatást. Savként bármely, a szakterületen szokásosan alkalmazott savat használhatunk. Ezek körébe tartozik például a kénsav, polifoszforsav-, triklór-ecetsav és metánsulfonsav.

4. és 5. Lépés

Ezekben a lépésekben a 3. lépésben kapott (XXVII) általános képletű benzazepinszármazékot halogénezéssel és redukálással alakítjuk a (XXIX) általános képletű 3-halogén-benzazepin-származékká.

A dihalogénezést és a redukálást a szakterületen szokásosan alkalmazott módon hajthatjuk végre. Különösen előnyös eredmény

érhető el, ha ezeket a reakciókat Nagasawa és munkatársai [J. Med. Chem., 14, 501 (1979)] eljárásával valósítjuk meg.

Nevezetesen, először egy a 3. lépés szerint előállított (XXVII) általános képletű benzazepinszármazékot PX_5 általános képletű vegyülettel reagáltatunk - ahol X jelentése bróm- vagy klóratom -, így a (XXVIII) általános képletű dihalogén-helyettesített benzazepinszármazékot nyerjük, majd ezt követően a kapott (XXVIII) általános képletű vegyületet palládiumkatalizátor jelenlétében katalitikusan hidrogénezve nyerjük a (XXIX) általános képletű 3-halogén-benzazepin-származékot.

6. Lépés

Ebben a lépésben az 5. lépés szerint előállított (XXIX) általános képletű 3-halogén-benzazepin-származékot azidáljuk, így a (XXX) általános képletű azidot nyerjük.

Az azidálást a szakterületen ismert módon hajtjuk végre. Azaz, a (XXIX) általános képletű 3-halogén-benzazepin-származékot megfelelő oldószerben, például etanolban, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban nátrium-aziddal vagy lítium-aziddal reagáltatjuk.

7. Lépés

Ebben a lépésben a 6. lépés szerint előállított (XXX) általános képletű azidot szakember számára ismert módon alkilezve állítjuk elő a (XXXI) általános képletű N-alkilezett vegyületet.

Az alkilezést a szakterületen szokásosan alkalmazott módszerrel végezhetjük. Például a (XXX) általános képletű azidot megfelelő oldószerben, például dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuránban egy erős bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében egy jó d-alkil-észterrel reagáltatjuk. Más megoldás szerint a

(XXX) általános képletű azidot egy halogén-alkil-észterrel reagáltathatjuk tetrahidrofuránban, egy bázis, például kálium-karbonát jelenlétében, fázistranszfer katalizátor, például tetra(n-butil)-ammónium-bromid és benzil-trietil-ammónium-jodid jelenlétében.

8. Lépés

Ebben a lépésben a 7. lépés szerint előállított (XXXI) általános képletű N-alkilezett származékot szokásos módon redukálva állítjuk elő a (XX') általános képletű amint.

A redukálást a szakterületen ismert módon valósítjuk meg. Végrehajthatjuk a redukálást a (XXXI) általános képletű N-alkilezett származék katalitikus hidrogénezésével megfelelő oldószerben, például metanolban, etanolban vagy etil-acetátban, egy megfelelő katalizátor, például szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében.

Ez a (XX') általános képletű amin fontos köztitermék az olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Y^3 jelentése egy $-CH_2-$ csoport.

B-1. előállítási eljárás

Az eljárást a B-1. reakcióvázlatban mutatjuk be.

A reakciósorban R^{1a} jelentése acilcsoport, R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport; R^{3a} és $R^{3a'}$ jelentése karboxil-védőcsoport; R^{14} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, hidroxilcsoport, halogénatom, adott

esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport; t értéke 0, 1 vagy 2; m értéke 0, 1 vagy 2 és n értéke 0, 1 vagy 2.

1. Lépés

Ebben a lépésben a (XLII) általános képletű 2-tienil-alanin-származék aminocsoportját ftálimidálás révén szokásos módon védőcsoporttal látjuk el, így egy (XLIII) általános képletű ftálimid-karbonsav-származékot nyerünk. A (XLIII) általános képletű vegyületet a szakterületen ismert ftálimidálási eljárással nyerjük. Például ftálsavanhidridet és a (XLII) általános képletű vegyületet inert oldószerben, például dimetil-formamidban vagy vizes dioxánban melegítjük vagy oldószer használata nélkül egy bázis, például trietil-amin jelenlétében vagy bázis alkalmazása nélkül. Így a (XLIII) általános képletű ftálimid-karbonsav-származékot nyerjük. Más megoldás szerint egy ftálimidálószer, például etoxi-karbonil-ftálimidet reagáltatunk a (XLII) általános képletű vegyülettel egy bázis, például nátrium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében, így nyerjük a (XLIII) általános képletű ftálimidkarbonsav-származékot.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépésben nyert (XLIII) általános képletű ftálimid-karbonsav-származékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét egy (XII) általános képletű aminosav-észter-származékkal kondenzáljuk szokásos módon, így a (XLIV) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

A kondenzálást a szakterületen szokásosan alkalmazott módon hajtjuk végre. Például a (XLIII) általános képletű vegyületet egy (XII) általános képletű aminosav-észter-származékkal reagál-

tatjuk inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuranban, egy szokásosan alkalmazott kondenzálószer, például EEDQ (1-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin), DCC (1,3-diciklohexil-karbodiimid), DEC [1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrogén-klorid] vagy dietil-ciano-foszfónát jelenlétében, így a (XLIV) általános képletű vegyületet nyerjük.

Ha a kondenzálást a (XLIII) általános képletű vegyület sav-kloridjával hajtjuk végre, a (XLIII) általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, szokásosan alkalmazott klórozószer, például tionil-klorid vagy oxalil-klorid alkalmazásával alakítjuk sav-kloriddá, majd a kapott sav-kloridot reagáltatjuk a (XII) általános képletű aminosav-észter-származékkal, így nyerjük a (XLIV) általános képletű vegyületet.

3. Lépés

Ebben a lépésben a 2. lépés szerint nyert (XLIV) általános képletű amidszármazék hidroxilcsoportját oxidáljuk, így a (XLV) általános képletű aldehidszármazékot nyerjük. A (XLV) általános képletű aldehidszármazékot az alkil-alkoholok oxidálására szokásosan alkalmazott eljárásokkal nyerhetjük. Például a (XLV) általános képletű aldehidszármazékot előállíthatjuk Swann oxidációval oxalil-klorid és dimetil-szulfoxid alkalmazásával, vagy mangán-dioxid alkalmazásával végrehajtott oxidálással, megfelelő aprotikus oldószerben, például diklór-metánban vagy kloroformban.

4. Lépés

Ebben a lépésben a 3. lépés szerint előállított (XLV) általános képletű aldehidszármazékon gyűrűzárást hajtunk végre, ennek révén közvetlenül, egy enaminszármazékon át, egy (XLVI)

általános képletű észterszármazékot vagy egy (XLVII) általános képletű karbonsavszármazékot nyerünk. Például a (XLVI) általános képletű észterszármazékot előállíthatjuk a (XLV) általános képletű vegyület trifluor-ecetsavval megfelelő aprotikus oldószerben, például diklór-metánban vagy kloroformban való reagáltatásával.

Más megoldás szerint a (XLVII) általános képletű karbonsavszármazék előállítható a (XLV) általános képletű vegyületnek trifluor-metánszulfonsav és trifluor-ecetsavanhidrid elegyével vagy trifluor-metánszulfonsavval önmagában, megfelelő aprotikus oldószerben, például diklór-metánban vagy kloroformban való reagáltatásával.

5. Lépés

Ebben a lépésben a 4. lépés során közvetlenül nyert (XLVI) általános képletű észterszármazékról a védőcsoportot szokásos módon eltávolítjuk, így a (XLVII) általános képletű karbonsavszármazékot nyerjük. Például a (XLVI) általános képletű észterszármazékot erős protikus savkezelésnek tesszük ki trifluor-metánszulfonsavval protikus oldószerben, például etanolban, így a (XLVII) általános képletű karbonsavszármazékot nyerjük.

6. Lépés

Ebben a lépésben a 4. és 5. lépés révén nyert (XLVII) általános képletű karbonsavszármazék funkciós karbonsavcsoportját észterezéssel védjük, így a (XLVIII) általános képletű észterszármazékot nyerjük. Észtercsoportként általában alkilcsoportot, egy elágazó láncú alkilcsoportot vagy egy olyan védőcsoportot viszünk fel, amely szelektív módon eltávolítható olyan reakciókörülmények mellett, hogy az (L) vegyület 8. lépésben szinteti-

zálandó acil-tio-csoportja ne hidrolizáljon. Az észterezést a szakterületen szokásos módon valósítjuk meg. Például a (XLVII) általános képletű származékot alkohollal reagáltatjuk ásványi sav, például hidrogén-klorid vagy kénsav jelenlétében. Más megoldás szerint a (XLVII) általános képletű vegyületet például difenil-bróm-metánnal, trifenil-bróm-metánnal vagy trimetil-szil-etanollal reagáltatjuk inert oldószerben, például dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuránban bázis, például cézium-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében. Így a (XLVIII) általános képletű észterszármazékot nyerjük.

7. Lépés

Ebben a lépésben a 6. lépés szerint előállított (XLVIII) általános képletű észterszármazék ftálimidcsoportjáról eltávolítjuk a védőcsoportot, így a (XLIX) általános képletű amint nyerjük. Ez az eljárás a szokásos módszerek egyike. Például a (XLVIII) általános képletű észterszármazékot hidrazinnal reagáltatjuk oldószerben, például vízben, egy alkoholban vagy tetrahidrofuránban, ezáltal a ftálimid védőcsoportot eltávolítjuk. Így a (XLIX) általános képletű amint nyerjük.

8. Lépés

Ebben a lépésben a (XIII) általános képletű karbonsavszármazékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét kondenzáljuk a 7. lépés szerint előállított (XLIX) általános képletű aminnal, így az (L) általános képletű amidszármazékot nyerjük. A reakciót a szakterületen szokásosan alkalmazott módon hajtjuk végre. Például a (XIII) általános képletű karbonsavszármazékot a (XLIX) általános képletű aminnal inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban rea-

gáltatjuk, szokásosan alkalmazott kondenzálószer, például EEDQ, DCC, DEC vagy dietil-cianofoszfónát jelenlétében, így az (L) általános képletű vegyületet nyerjük. Ha a reagáltatást a (XIII) általános képletű karbonsavszármazék kloridjával valósítjuk meg, a (XIII) általános képletű karbonsavszármazékot megfelelő inert oldószerben, szokásosan alkalmazott halogénezőszerrel, például tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal reagáltatva alakítjuk sav-halogeniddé, és a kapott sav-halogenidet a (XLIX) általános képletű vegyülettel reagáltatva nyerjük az (L) általános képletű vegyületet.

9. Lépés

Ebben a lépésben a 8. lépésben kapott (L) általános képletű amidszármazék acil-tio-csoportjáról és/vagy észtercsoportjáról távolítjuk el a védőcsoportot szokásos eljárással, így az (LI) általános képletű karbonsavszármazékot nyerjük. Ha az eltávolítandó csoport(ok) alkilcsoport(ok), elágazó láncú alkilcsoport(ok) vagy hasonló csoportok, például az (L) általános képletű amidszármazékot híg vizes lúgoldattal, például nátrium-hidroxid- vagy lítium-hidroxid-oldattal vagy híg vizes ásványi sav oldatával hidrolizáljuk, így egy (LI) általános képletű merkaptó-karbonsav-származékot nyerünk, amelyben R^{1a} jelentése hidrogénatom. Ha az eltávolítandó csoport(ok) terc-butil-csoport(ok), aril-alkil-csoport(ok), elágazó láncú aril-alkil-csoport(ok) és hasonló csoportok, a védőcsoport eltávolítását olyan reakciókörülmények mellett hajtjuk végre, hogy az acil-tio-csoport stabil maradjon, például katalitikus hidrogénezést alkalmazunk, trifluor-ecetsavval való reagáltatást végzünk, vagy hasonló megoldásokat választunk, ezáltal az (LI) általános képletű acil-tio-

-karbonsav-származékot nyerjük.

10. Lépés

Ebben a lépésben a 9. lépés szerint előállított (LI) általános képletű karbonsavszármazék acil-tio-csoportját hidrolizáljuk - ha jelen van -, így az (LII) általános képletű merkaptó-karbonsav-származékot nyerjük. A hidrolízist a szakterületen szokásosan alkalmazott hidrolízis eljárásokkal végezzük, például híg vizes lúgoldattal, például nátrium-hidroxid- vagy lítium-hidroxid-oldattal vagy híg vizes ásványi sav oldattal.

B-2 előállítási eljárás

Ha n értéke 0, az (LIV) általános képletű vegyületek előállíthatók a B-2 reakcióvázlat szerint is.

A képletsorban az R^{1a} , R^2 , R^{3a} , R^{14} helyettesítők jelentése, m és t értéke az előzőekben megadott.

1. Lépés

Ebben a lépésben egy (XIV) általános képletű α -hidroxi-karbonsav-származékot kondenzálunk egy a (B-1) előállítási eljárás 7. lépése szerint nyert (XLIX) általános képletű aminnal, a kondenzálást szokásos módon végezzük el, így egy (LIII) általános képletű α -hidroxi-karbonsavamid-származékot nyerünk. A B-1 előállítási eljárás 8. lépésében alkalmazotthoz hasonló módon a (XIV) és (XLIX) általános képletű vegyületeket inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban, a szakterületen szokásosan alkalmazott kondenzálószer, például EEDQ, DCC, DEC vagy dietil-cianofoszfónát jelenlétében reagáltatjuk. Így az (LIII) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (LIII)

általános képletű amidszármazék hidroxilcsoportját szokásos módon acil-tio-csoporttá alakítjuk, így az (LIV) általános képletű acil-tio-származékot nyerjük. Az (LIV) általános képletű vegyületet az acil-tio-származékok előállítására szokásosan alkalmazott eljárással szintetizálhatjuk. Például az (LIII) általános képletű vegyületet Mitsunobu típusú reakciónak tesszük ki inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban, trifenil-foszfin alkalmazásával és egy azo-dikarbonsav-észterrel, például DIAD-dal (diizopropil-azodikarboxilát) reagáltatjuk. Így az (LIV) általános képletű acil-tio-származékot nyerjük.

B-3 előállítási eljárás

A (VIb) általános képletű vegyületeket a B-3. reakcióvázlatban bemutatott módon állítjuk elő.

A reakciósorozat képleteiben R^{1a} jelentése acilcsoport; R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport; R^{3a} jelentése karboxil-védőcsoport; R^{15} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, hidroxilcsoport, halogénatom, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport; s értéke 0, 1 vagy 2; m értéke 0, 1 vagy 2; és n értéke 0, 1 vagy 2.

1. Lépés

Ebben a lépésben az (LV) általános képletű 3-tienil-alaninsav-származék aminocsoportját látjuk el védőcsoporttal ftálimi-

dálás révén, így az (LVI) általános képletű ftálimid-karbonsav-származékot nyerjük. Az (LVI) általános képletű vegyületet a szakterületen ismert módon állítjuk elő. Például az (LVI) általános képletű ftálimid-karbonsav-származékot előállíthatjuk ftálsavanhidrid és az (LV) általános képletű vegyület elegyének inert oldószerben, például dimetil-formamidban vagy vizes dioxánban vagy oldószer nélkül bázis, például trietil-amin jelenlétében vagy bázis alkalmazása nélkül történő melegítésével. Más megoldás szerint a ftálimidálószer, például az etoxi-karbonil-ftálimidet reagáltathatjuk egy (LV) általános képletű vegyülettel egy bázis, például nátrium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (LVI) általános képletű ftálimid-karbonsav-származékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét egy (XII') általános képletű aminosav-észterrel kondenzáljuk szokásos módon, így az (LVII) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

A kondenzálást szokásosan ismert eljárásokkal hajthatjuk végre. Például az (LVI) általános képletű vegyületet a (XII') általános képletű aminosav-észter-származékkal inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltathatjuk szokásosan alkalmazott kondenzálószerrel, például EEDQ (1-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin), DCC (1,3-diciklohexil-karbodiimid), DEC [1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrogén-klorid] vagy dietil-ciano-foszfónát jelenlétében. Így az (LVII) általános képletű vegyületet nyerjük. Ha a kondenzálást az (LVI) általános képletű vegyület sav-kloridjával

végezzük, az (LVI) általános képletű vegyületet megfelelő inert oldószerben, szokásosan alkalmazott klórozószerrel, például tienil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal sav-kloriddá alakítjuk, majd az így kapott sav-kloridot reagáltatjuk az (XII') általános képletű aminosav-észter-származékkal, így nyerjük az (LVII) általános képletű vegyületet.

3. Lépés

Ebben a lépésben a 2. lépés szerint előállított (LVII) általános képletű amidszármazék hidroxilcsoportját oxidáljuk ismert eljárással, így az (LVIII) általános képletű aldehidszármazékot nyerjük. Az (LVIII) általános képletű vegyület az alkil-alkoholok oxidálására szokásosan alkalmazott eljárásokkal állítható elő. Például az (LVIII) általános képletű aldehidszármazékot előállíthatjuk Swann-oxidációval, oxalil-klorid és dimetil-szulfoxid alkalmazásával vagy mangán-dioxiddal végzett oxidálással megfelelő aprotikus oldószerben, például diklór-metánban vagy kloroformban.

4. Lépés

Ebben a lépésben a 3. lépés szerint előállított (LVIII) általános képletű aldehidszármazékon szokásos módon gyűrűzárást hajtunk végre, így egy enaminszármazékon keresztül egy (LIX) általános képletű észterszármazékot nyerünk. Más megoldás szerint ebben a lépésben az (LVIII) általános képletű aldehidszármazékon közvetlenül hajtunk végre gyűrűzárást, így az enaminszármazékon át egy (LX) általános képletű karbonsavszármazékot nyerünk.

Például az (LIX) általános képletű észterszármazékot előállíthatjuk az (LVIII) általános képletű vegyületnek trifluor-

-ecetsavval megfelelő aprotikus oldószerben, például diklór-metánban vagy kloroformban való reagáltatásával. Más megoldás szerint a (LX) általános képletű karbonsavszármazékok előállíthatók az (LVIII) általános képletű vegyületnek trifluor-metánszulfonsav és trifluor-ecetsavanhidrid elegyével, vagy trifluor-metánszulfonsavval önmagában megfelelő aprotikus oldószerben, például diklór-metánban vagy kloroformban való reagáltatásával.

5. Lépés

Ebben a lépésben a 4. lépés szerint előállított (LIX) általános képletű észterszármazékról a védőcsoportot eltávolítjuk, így egy (LX) általános képletű karbonsavszármazékot nyerünk. Például az (LIX) általános képletű észterszármazékot egy protikus erős savval, például trifluor-metánszulfonsavval reagáltatjuk protikus oldószerben, például etanolban. Így a (LX) általános képletű karbonsavszármazékot nyerjük.

6. Lépés

Ebben a lépésben a 4. és 5. lépés szerint előállított (LX) általános képletű karbonsavszármazék funkciós karbonsavcsoportját észterezéssel védjük, így a (LXIV) általános képletű észterszármazékot nyerjük.

Védőcsoportként általában alkilcsoport, elágazó láncú alkilcsoport vagy egy olyan csoport alkalmazható, amely szelektíven eltávolítható olyan reakciókörülmények mellett, amelyek a 8. lépésben szintetizálandó (LXIII) általános képletű vegyület acil-tio-csoportját nem hidrolizálják. Az észterezést a szakterületen szokásosan alkalmazott módon végezzük. Például a (LX) általános képletű karbonsavszármazékot egy alkohollal reagáltat-

juk ásványi sav, például hidrogén-klorid vagy kénsav jelenlétében. Más megoldás szerint a (LX) általános képletű származékot például difenil-bróm-metánnal, trifenil-bróm-metánnal vagy trimetil-szilil-etanollal reagáltatjuk inert oldószerben, például dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuránban egy bázis, például cézium-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében. Így a (LXIV) általános képletű észterszármazékot nyerjük.

7. Lépés

Ebben a lépésben a 6. lépés szerint előállított (LXIV) általános képletű észterszármazékról távolítjuk el a ftálimid védőcsoportot, így a (LXII) általános képletű amint nyerjük. Ezt a reakciót a szakterületen szokásosan alkalmazott módon hajtjuk végre. Például a (LXIV) általános képletű vegyületet hidrazinnal reagáltatjuk oldószerben, például vízben, egy alkoholban vagy tetrahidrofuránban, ezzel a ftálimid védőcsoportot eltávolítjuk. Így a (LXII) általános képletű amint nyerjük.

8. Lépés

Ebben a lépésben a (XIII) általános képletű karbonsavszármazékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét kondenzáljuk a 7. lépés szerint előállított (LXII) általános képletű aminnal, így a (LXIII) általános képletű amidszármazékot nyerjük. Ezt a reakciót a szakterületen szokásosan alkalmazott módon hajtjuk végre. Például a (XIII) általános képletű karbonsavszármazékot a (LXII) általános képletű aminnal inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk szokásosan alkalmazott kondenzálószer, például EEDQ, DCC, DEC vagy dietil-cianofoszfónát jelenlétében. Így a (LXIII) általános képletű vegyületet nyerjük. Ha a reagáltatást a (XIII) általános

képletű karbonsavszármazék sav-kloridjával végezzük, például a (XIII) általános képletű karbonsavat megfelelő inert oldószerben szokásosan alkalmazott halogénezőszerrel, például tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal alakítjuk sav-halogeniddé, majd az így kapott sav-halogenidet reagáltatjuk a (LXII) általános képletű aminnal, így a (LXIII) általános képletű vegyületet nyerjük.

9. Lépés

Ebben a lépésben a 8. lépés szerint előállított (LXIII) általános képletű amidszármazék acil-tio-csoportjáról és/vagy észtercsoportjáról távolítjuk el a védőcsoport(ka)t szokásos eljárással, így az (LIa) általános képletű vegyületet nyerjük. Ha az eltávolítandó csoport(ok) szokásos alkilcsoport(ok), elágazó láncú alkilcsoport(ok) vagy hasonló csoportok, a (LXIII) általános képletű amidszármazékot például híg vizes lúgoldattal, például nátrium-hidroxid- vagy lítium-hidroxid-oldattal vagy híg vizes ásványi sav oldattal hidrolizálhatjuk, így az (LIa) általános képletű merkaptó-karbonsav-származékot nyerjük, amely vegyületben az R^{1a} helyettesítő jelentése hidrogénatom. Ha az eltávolítandó csoport(ok) terc-butil-csoport(ok), allil-alkil-csoport(ok), elágazó láncú allil-alkil-csoport(ok) vagy hasonló csoportok, a védőcsoport eltávolítását olyan reakciókörülmények mellett végezzük, amelyek esetén az acil-tio-csoport stabil marad, például katalitikus hidrogénezést alkalmazunk, vagy tri-fluor-ecetsavval való reagáltatást végzünk, így az (LIa) általános képletű acil-tio-karbonsav-származékot nyerjük.

10. Lépés

Ebben a lépésben a 9. lépés szerint előállított (LIa) általános képletű karbonsavszármazék acil-tio-csoportját - ha

van ilyen - hidrolizáljuk, így az (LIb) általános képletű merkaptó-karbonsav-származékot nyerjük. A hidrolízist a szakterületen szokásosan alkalmazott körülmények mellett hajtjuk végre, azaz híg vizes lúgoldattal, például nátrium-hidroxid- vagy lítium-hidroxid-oldattal vagy híg vizes ásványi sav oldattal.

B-4. előállítási eljárás

Az olyan (LVIIa) általános képletű vegyületek, amelyekben n értéke 0, előállíthatók a B-4. reakcióvázlatban bemutatott reakciósorral is. A képletsorban R^{1a} jelentése acilcsoport; R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport; R^{3a} jelentése karboxil védőcsoport; R^{15} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, hidroxilcsoport, halogénatom, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport; s értéke 0, 1 vagy 2 és m értéke 0, 1 vagy 2.

1. Lépés

Ebben a lépésben a B-3. előállítási eljárás 7. lépése szerint előállított (LXII) általános képletű vegyületet kondenzáljuk egy (XIV) általános képletű α -hidroxi-karbonsav-származékkal szokásos eljárással, így egy (LXV) általános képletű α -hidroxi-karbonsavamid-származékot nyerünk. A B-3. előállítási eljárás 8. lépésében leírthoz hasonlóan a (XIV) általános képletű vegyületet és a (LXII) általános képletű vegyületet inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk szokásosan alkalmazott kondenzálószer, például

EEDQ, DDC, DEC vagy dietil-cianofoszfónát jelenlétében. Így a (LXV) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépésben nyert (LXV) általános képletű amidszármazék hidroxilcsoportját alakítjuk acil-tio-csoporttá, így az (LVIIa) általános képletű acil-tio-származékot nyerjük. Az (LVIIa) általános képletű vegyület a hidroxilcsoportoknak acil-tio-csoportokká való alakítására szokásosan alkalmazott módon szintetizálható. Például a (LXV) általános képletű vegyületet Mitsunobu-típusú reakcióban reagáltatjuk inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban, trifenil-foszfinnal és azo-dikarbonsav-észterrel, például DIAD-dal (diizopropil-azo-dikarboxilát). Így az (LVIIa) általános képletű acil-tio-származékot nyerjük.

C-1. előállítási eljárás

A (VII) általános képletű vegyületek előállíthatók a C-1. reakcióvázlatban bemutatott módon. A reakcióvázlat képleteiben R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport, J jelentése egy ACE gátló aktivitással bíró gyűrűs csoport.

1. Lépés

Ebben a lépésben a (XXXII) általános képletű D-allo-izoleucin aminocsoportját brómozzuk, így a (XXXIII) általános képletű bromidot nyerjük. A (XXXIII) általános képletű bromid a sztereoszelektív brómozás területén szokásosan alkalmazott eljárás szerint állítható elő. Például a (XXXII) általános képletű vegyületet nitrittel, például nátrium-nitrittel vagy ezüst-nitrittel reagáltatjuk hidrogén-bromid vizes oldatában. Így a (XXXIII) általános képletű bromidot nyerjük.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (XXXIII) általános képletű bromid brómatomját alakítjuk acil-tio-csoporttá, így a (XXXIV) általános képletű acil-tio-pentánsav-származékot nyerjük. Ezt a reakciót szokásos módon hajtjuk végre. Például a (XXXIII) általános képletű bromidot tiokarboxiláttal, például kálium-tioacetáttal vagy nátrium-tioacetáttal reagáltatjuk poláris oldószerben, például acetonitrilben vagy acetonban. Más megoldás szerint a (XXXIII) általános képletű bromidot reagáltathatjuk egy tiokarbonsavval, például tioecetsavval vagy tiobenzoesavval bázis, például kálium-karbonát vagy cézium-karbonát jelenlétében. Így a (XXXIV) általános képletű acil-tio-pentánsav-származékot nyerjük.

3. Lépés

Ebben a lépésben a 2. lépés szerint előállított (XXXIV) általános képletű acil-tiopentánsav-származékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét kondenzáljuk egy (XXXV) általános képletű aminosav-észter-származékkal, így a (VII) általános képletű amidszármazékot nyerjük. Például a (XXXIV) általános képletű acil-tio-pentánsav-származékot a (XXXV) általános képletű aminosav-észter-származékkal inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk szokásosan alkalmazott kondenzálószer, például EEDQ (1-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin), DCC (1,3-diciklohexil-karbodiimid), DEC [1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrogén-klorid] vagy dietil-ciano-foszfónát jelenlétében. Így a (VII) általános képletű amidszármazékot nyerjük. Ha a kondenzálást a (XXXIV) általános képletű acil-tio-pentánsav-származék sav-

-kloridjának alkalmazásával végezzük, a -(XXXIV) általános képletű acil-tio-pentánsav-származékot megfelelő inert oldószerben szokásosan alkalmazott klórozószer, például tionil-klorid vagy oxalil-klorid alkalmazásával sav-kloriddá alakítjuk, és a kapott sav-kloridot reagáltatjuk a (XXXV) általános képletű aminosav-észterrel, így a (VII) általános képletű célvegyületet nyerjük.

C-2. előállítási eljárás

A (VII) általános képletű vegyületek előállíthatók a C-2. reakcióvázlatban bemutatott eljárással is. Az eljárás képleteiben R^1 és J jelentése az előzőekben megadott.

1. Lépés

Ebben a lépésben a C-1 előállítási eljárás 1. lépése szerint nyert (XXXIII) általános képletű brómozott karbonsavszármazékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét kondenzáljuk a (XXXVII) általános képletű aminosav-észter-származékkal, így a (XXXVIII) általános képletű amidszármazékot nyerjük. A (XXXVIII) általános képletű amidszármazék a C-1 előállítási eljárás 3. lépésében leírttal azonos kezeléssel nyerhető.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (XXXVIII) általános képletű amidszármazék brómatomját alakítjuk acil-tio-csoporttá, így a (VII) általános képletű amidszármazékot nyerjük, amely azonos a C-1 előállítási eljárás 3. lépése szerint nyert vegyülettel. A (VII) általános képletű amidszármazék a (C-1) előállítási eljárás 2. lépésében leírttal azonos módon nyerhető.

C-3. előállítási eljárás

A (VII) általános képletű vegyületek közül azok, amelyeknek R^3 helyettesítője hidrogénatom, előállíthatók a C-3 reakcióvázlatban bemutatott eljárás szerint is. A képletekben R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport; R^{3a} jelentése karboxil védőcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített aril-alkilcsoport; és Y^1 jelentése az előzőekben megadott.

A C-1. és C-2. előállítási eljárások szerint előállított (XL) általános képletű vegyület észtercsoportjáról vagy észter- és acil-tio-csoportjáról a védőcsoport(ka)t szokásos módon eltávolítjuk, így a (XLI) általános képletű karbonsavszármazékot nyerjük. Ha az eltávolítandó csoport(ok) szokásos alkil- vagy elágazó láncú alkilcsoport(ok) vagy hasonló csoportok, a (VII) általános képletű amidszármazékot híg vizes lúgoldattal, például nátrium-hidroxid- vagy lítium-hidroxid-oldattal vagy híg vizes ásványi sav oldattal hidrolizáljuk, így olyan (XLI) általános képletű karbonsavszármazékot nyerünk, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom. Ha az eltávolítandó csoport(ok) terc-butil-csoport(ok), elágazó láncú allil-alkil-csoport(ok), például benzil-csoport vagy szilil-etil-csoport(ok), például trimetil-szilil-etil-csoport vagy hasonló csoportok, csak az észtercsoportok egy részéről távolítjuk el a védőcsoportot olyan reakciókörülmények mellett, hogy a tio-acil-csoport stabil maradjon, például trifluor-ecetsavval vagy alkil-ammónium-fluoriddal való reagáltatással, így a (XLI) általános képletű acil-tio-karbonsav-származékot nyerjük.

D-1. előállítási eljárás

A (D) általános képletnek megfelelő vegyületek előállíthatók a D-1. reakcióvázlatban bemutatott eljárással. A (D) általános képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^{18} , m és n jelentése az előzőekben megadott.

A reakcióvázlat képleteiben R^2 , R^{3a} , R^{18} és n az előzőekben megadott; R^{1a} jelentése az R^1 helyettesítő definíciójában megadott jelentések bármelyike, kivéve a hidrogénatom jelentést.

1. Lépés

Ebben a lépésben egy ismert vagy ismert eljárással előállított (I) általános képletű gyűrűs aminosavszármazékot nitrálunk. A nitrálást szokásos módon hajtjuk végre. Szokásosan egy olyan eljárást alkalmazunk, amely abban áll, hogy a nitrálandó vegyületet egy szokásosan alkalmazott nitrálószerrel, például nitrónium-tetrafluoroboráttal vagy hasonló reagenssel inert szerves oldószerben, például kloroformban vagy diklór-metánban reagáltatunk, vagy a nitrálást füstölgő salétromsavval vagy hasonló reagenssel ecetsav, ecetsavanhidrid, kénsav vagy hasonló sav jelenlétében valósítjuk meg, további nitrálási módszerek is használhatók.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint nyert (II) általános képletű nitroszármazék funkciós karbonsavcsoportját észterezzük.

Észterezőcsoportként rövid szénláncú alkilcsoportot vagy olyan csoportot alkalmazunk, amely szelektíven eltávolítható olyan reakciókörülmények mellett, amelyeknél a 6. lépés szerint szintetizálandó (IX) általános képletű vegyület tioacetyl csoportja nem hidrolizálódik. A (IV) általános képletű észterszár-

mazékokat előállíthatjuk például a (II) általános képletű nitro-származéknak alkohollal ásványi sav, például hidrogén-klorid vagy kénsav jelenlétében való reagáltatásával, vagy más megoldás szerint, a (II) általános képletű nitrovegyület difenil-bróm-metánnal, trifenil-bróm-metánnal vagy trimetil-szilil-etanollal inert oldószerben, például dimetil-formamidban vagy tetrahidro-furánban egy bázis, például cézium-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében való reagáltatásával.

3. Lépés

Ebben a lépésben a 2. lépés szerint előállított (IV) általános képletű nitrovegyületet redukáljuk szokásos eljárással, így a (VI) általános képletű anilinszármazékokat nyerjük.

A redukálást a szakterületen szokásosan alkalmazott módon hajtjuk végre. Például katalitikus redukálást végzünk palládium, platina vagy hasonló katalizátor alkalmazásával, vagy a redukálást egy fém, például cink vagy vas alkalmazásával savas körülmények között hajtjuk végre.

4. Lépés

Ebben a lépésben a 3. lépés szerint előállított (VI) általános képletű anilinszármazékokat reagáltatjuk egy ismert vagy ismert eljárással előállított klór-szulfonsav-származékkal, így a (VII) általános képletű szulfonil-amid-származékokat nyerjük.

A (VII) általános képletű szulfonil-amid-származékokat előállíthatjuk például a (VI) általános képletű anilinszármazék klór-szulfonsav-származékkal való reagáltatásával inert oldószerben, például acetonitrilben, tetrahidrofuránban, toluolban vagy diklór-metánban egy bázis, például piridin, trietil-amin vagy nátrium-karbonát jelenlétében.

5. Lépés

Ebben a lépésben a 4. lépés szerint előállított (VII) általános képletű szulfonil-amid-származék ftálimidcsoportjáról távolítjuk el a védőcsoportot, így a (VIII) általános képletű aminszármazékot nyerjük.

A védőcsoport eltávolítását szokásos módon hajthatjuk végre. A (VIII) általános képletű amincsoportot általában például a (VII) általános képletű vegyületnek hidrazinnal oldószerben, például vízben, egy alkoholban vagy tetrahidrofuránban való reagáltatásával nyerhetjük a ftálimid védőcsoporttól való megfosztása révén.

6. Lépés

Ebben a lépésben egy ismert vagy ismert eljárással előállított karbonsavszármazékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét kondenzáljuk az 5. lépés szerint előállított (VIII) általános képletű aminszármazékkal, így a (IX) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

A kondenzációs reakciót ismert módon hajtjuk végre. Például az előzőekben említett karbonsavszármazékot a (VIII) általános képletű aminszármazékkal inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk kondenzálószer, például EEDQ (1-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin), DCC (1,3-diciklohexil-karbodiimid), DEC [1-(3-dimetil-amino-propil-karbodiimid-hidrogén-klorid) vagy dietil-ciano-foszfónát jelenlétében. Így a (IX) általános képletű amidszármazékot nyerjük. Ha a kondenzálást a karbonsavszármazék sav-kloridjával valósítjuk meg, a karbonsavszármazékot megfelelő inert oldószerben egy klórozószer, például tionil-klorid vagy oxalil-klorid alkalmazá-

sával sav-kloriddá alakítjuk, majd az így kapott sav-kloridot reagáltatjuk a (VIII) általános képletű aminszármazékkal, így a (IX) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

7. Lépés

Ebben a lépésben a 6. lépés szerint előállított (IX) általános képletű amidszármazék észtercsoportjáról és/vagy tioacilcsoportjáról távolítjuk el a védőcsoportot, így a (X) általános képletű célvegyületet nyerjük. Ha az észtercsoport szokásos alkilcsoport, elágazó láncú alkilcsoport vagy hasonló csoport, a (X) általános képletű amidszármazékot híg vizes lúgoldattal, például nátrium-hidroxid- vagy lítium-hidroxid-oldattal vagy híg vizes ásványi sav oldattal hidrolizáljuk, így a (X) általános képletű merkaptó-karbonsav-származékot nyerjük, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom. Ha az észtercsoport terc-butil-csoport, allil-alkil-csoport, elágazó láncú allil-alkil-csoport vagy hasonló csoport, a védőcsoport eltávolítását olyan reakciókörülmények mellett hajtjuk végre, hogy a tioacilcsoport stabil maradjon, például katalitikus hidrogézést végzünk vagy trifluor-ecetsav reagenst alkalmazunk, így a (X) általános képletű tioacil-karbonsav-származékot nyerjük.

D-2. előállítási eljárás

A fenti (D) általános képletű vegyületek közül azokat, amelyekben n értéke 0, előállíthatjuk a D-2. reakcióvázlatban bemutatott eljárás szerint is. A képletekben R^{1a} , R^2 , R^{3a} , R^{18} és m jelentése az előzőekben megadott.

1. Lépés

Ebben a lépésben egy ismert vagy ismert módon előállított (XI) általános képletű α -hidroxi-karbonsav-származékot konden-

zálunk a D-1. előállítási eljárás 5. lépése szerint előállított (VIII) általános képletű aminszármazékkal, így a (XII) általános képletű amidszármazékot nyerjük. A kondenzációs reakcióban, hasonlóan a D-1. előállítási eljárás 6. lépésében leírtakhoz, a (XI) és (VIII) általános képletű vegyületeket inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk kondenzálószer, például EEDQ (1-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin), DCC (1,3-diciklohexil-karbodiimid), DEC [1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrogén-klorid] vagy dietil-ciano-foszfónát jelenlétében. Így a (XII) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (XII) általános képletű amidszármazék hidroxilcsoportját tioészterezzük, így a (XIII) általános képletű acetil-tio-származékot nyerjük. A (XIII) általános képletű vegyület a hidroxilcsoportok tioészterezésére szokásosan alkalmazott eljárással állítható elő. Például a (XII) általános képletű vegyületet Mitsunobu típusú reakcióba visszük, inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban trifenil-foszfínnal és azo-dikarbonsav-észterrel, például DIAD-dal (diizopropil-azo-dikarboxilát) reagáltatjuk. Így a (XIII) általános képletű acetil-tio-származékot nyerjük.

3. Lépés

Ebben a lépésben a 2. lépés szerint előállított (XIII) általános képletű amidszármazék észter- és/vagy tioacilcsoportjáról távolítjuk el a védőcsoportot, így a (XIV) általános képletű karbonsavszármazékot nyerjük. A (XIV) általános képletű

karbonsavszármazék az előzőekben a D-1. előállítási eljárás 7. lépésében leírtak szerint szintetizálható.

E-1. előállítási eljárás

Az (E) általános képletű vegyület előállítható az E-1. reakcióvázlatban bemutatott eljárással. Az (E) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport vagy adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy aril-alkil-csoport;

R^{19} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, hidroxilcsoport vagy halogénatom; és

p, m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

A reakcióvázlat képleteiben R^2 , R^{19} jelentése és p, n és m értéke az előzőekben megadott;

R^{1a} jelentése az R^1 helyettesítő definíciójában megadott jelentések bármelyike, kivéve a hidrogénatom jelentést; és

R^{3a} jelentése az R^3 helyettesítő definíciójában megadott jelentések bármelyike, kivéve a hidrogénatom jelentést.

1. Lépés

Ebben a lépésben a (IV) általános képletű bifenil-aminosav-származék aminocsoportját ftálimidálás révén védjük, így az (V) általános képletű ftálimid-karbonsav-származékot nyerjük. A ftálimidálást a szakterületen szokásosan alkalmazott módon hajthatjuk végre. Például az (V) általános képletű ftálimid-

-karbonsav-származékot előállíthatjuk ftálsavanhidridnek a (IV) általános képletű vegyülettel inert oldószerben, például dimetil-formamidban vagy dioxánban vagy oldószer alkalmazása nélkül történő melegítésével. Más megoldás szerint eljárhatunk úgy is, hogy egy ftálimidáló reagenst, például etoxi-karbonil-ftálimidet reagáltatunk a (IV) általános képletű vegyülettel egy bázis, például nátrium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint nyert (V) általános képletű ftálimid-karbonsav-származékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét egy (VI) általános képletű aminosav-észter-származékkal kondenzáljuk szokásos eljárással, így a (VII) általános képletű amidszármazékot nyerjük. A kondenzálást a szakterületen szokásos módon hajtjuk végre. Például az (V) és (VI) általános képletű vegyületeket inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk szokásos kondenzálószer, például EEDQ (1-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidro-kinolin), DCC (1,3-diciklohexil-karbodiimid), DEC [1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrogén-klorid] vagy dietil-ciano-foszfónát jelenlétében. Így a (VII) általános képletű vegyületet nyerjük. Ha a kondenzálást az (V) általános képletű vegyület sav-kloridjával valósítjuk meg, az (V) általános képletű vegyületet megfelelő inert oldószerben szokásosan alkalmazott klórozószerrel, például tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal sav-kloriddá alakítjuk, és az így kapott sav-kloridot reagáltatjuk a (VI) általános képletű aminszármazékkal, így a (VII) általános képletű vegyületet nyerjük.

3. Lépés

Ebben a lépésben a 2. lépés szerint előállított (VII) általános képletű amidszármazék hidroxilcsoportját oxidáljuk, így a (VIII) általános képletű aldehidszármazékot nyerjük. A (VIII) általános képletű aldehidszármazék az alkil-alkoholok oxidálására szokásosan alkalmazott eljárásokkal állítható elő. Például a (VIII) általános képletű aldehidszármazék előállítható Swann oxidációval oxalil-klorid és dimetil-szulfoxid alkalmazásával vagy piridinium-klór-kromát vagy mangán-dioxid alkalmazásával megfelelő aprotikus oldószerben, például diklór-metánban vagy kloroformban megvalósított oxidálással.

4. Lépés

Ebben a lépésben a 3. lépés szerint előállított (VIII) általános képletű aldehidszármazékon hajtunk végre gyűrűzárást szokásos módon, így a (IX) általános képletű enaminszármazékot nyerjük. A (IX) általános képletű enaminszármazék előállítható például a (VIII) általános képletű aldehidszármazék trifluor-ecetsavval megfelelő aprotikus oldószerben, például diklór-metánban vagy kloroformban való reagáltatásával.

5. Lépés

Ebben a lépésben a 4. lépés szerint előállított (IX) általános képletű enaminszármazékot tesszük ki Friedel-Crafts-reakciónak, így a megfelelő (X) általános képletű triciklusos származékot nyerjük. Ezt a reakciót a szakterületen szokásosan alkalmazott módon hajtjuk végre. Például a (X) általános képletű triciklusos származék előállítható a (IX) általános képletű vegyületnek trifluor-metánszulfonsav és trifluor-ecetsavanhidrid elegyével vagy trifluor-metánszulfonsavval önmagában való rea-

gáltatásával megfelelő aprotikus oldószerben, például diklór-metánban vagy kloroformban.

6. Lépés

Ebben a lépésben az 5. lépés szerint előállított (X) általános képletű triciklusos származék funkciós karbonsav-csoportját látjuk el észterezés révén védőcsoporttal, így a (XI) általános képletű észterszármazékot nyerjük. Észtercsoportként felvihetünk általában alkilcsoportot, elágazó láncú alkilcsoportot vagy olyan csoportot, amely szelektíven eltávolítható olyan reakciókörülmények mellett, amelyek mellett a 8. lépésben szintetizálandó (XIV) általános képletű vegyület acil-tio-csoportja nem hidrolizál. Az észterezést a szakterületen szokásos módon hajtjuk végre. Például a (X) általános képletű vegyületet egy alkohollal reagáltatjuk ásványi sav, például hidrogén-klorid vagy kénsav jelenlétében. Más megoldás szerint a (X) általános képletű vegyület reagáltatható például difenil-bróm-metánnal, trifenil-bróm-metánnal vagy trimetil-szilil-etanollal inert oldószerben, például dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuránban egy bázis, például cézium-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében. Így a (XI) általános képletű észterszármazékot nyerjük.

7. Lépés

Ebben a lépésben a 6. lépés szerint előállított (XI) általános képletű triciklusos származék ftálimid védőcsoportját távolítjuk el, így a (XII) általános képletű aminszármazékot nyerjük. Ezt a reakciót szokásos módon valósítjuk meg. Például a (XI) általános képletű vegyületet hidrazinnal reagáltatjuk oldószerben, például vízben, egy alkoholban vagy tetrahidrofuránban a ftálimidcsoport eltávolítására. Így a (XII) általános képletű

aminszármazékot nyerjük.

8. Lépés

Ebben a lépésben a (XIII) általános képletű karbonsavszármazékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét kondenzáljuk a 7. lépés szerint előállított (XII) általános képletű aminoszármazékkal, így a (XIV) általános képletű amidszármazékot nyerjük. Ezt a reakciót szokásos módon hajtjuk végre. Például a (XIII) általános képletű karbonsavszármazékot a (XII) általános képletű aminoszármazékkal inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk szokásosan alkalmazott kondenzálószerrel, például EEDQ, DCC, DEC vagy dietil-cianofoszfát jelenlétében. Így a (XIV) általános képletű amidszármazékot nyerjük. Ha a reagáltatást a (XIII) általános képletű karbonsav sav-kloridjának alkalmazásával végezzük, a (XIII) általános képletű karbonsavat megfelelő inert oldószerben szokásosan alkalmazott halogénezőszerrel, például tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal reagáltatjuk, és a kapott sav-halogenidet reagáltatjuk a (XII) általános képletű aminoszármazékkal, így a (XIV) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

E-2 előállítási eljárás

Azok a fenti (E) általános képletű vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom, előállíthatók az E-2. reakcióvázlatban bemutatott módon. A reakcióvázlat képleteiben R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{19} jelentése, p, n és m értéke az előzőekben megadott.

Ebben az eljárásban a (XIV') általános képletű amidszármazékról szokásos módon eltávolítjuk a védőcsoportot, így a (XV) általános képletű karbonsavszármazékot nyerjük. A védőcsoport

eltávolítását szokásos eljárással végezzük. Például, ha a (XV) általános képletű karbonsavszármazék célvegyületben R^1 jelentése acilcsoport, kiindulási vegyületként egy olyan savszármazékot választunk, amelyben R^{2a} jelentése például terc-butil-csoport vagy aril-alkil-csoport, és erről a kiindulási vegyületről a védőcsoportot olyan reakciókörülmények mellett távolítjuk el, hogy az acil-tio-csoport stabil maradjon, például katalitikus hidrogénezést végzünk, vagy trifluor-ecetsav reagenst alkalmazunk. Így nyerjük a (XV) általános képletű célvegyületet.

Ha a (XV) általános képletű karbonsavszármazék célvegyületben az R^1 helyettesítő jelentése hidrogénatom, kiindulási vegyületként egy olyan amidszármazékot választunk, amelyben R^{2a} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és ezt híg vizes lúggoldattal, például nátrium-hidroxid- vagy lítium-hidroxid-oldattal vagy híg vizes ásványi sav oldattal hidrolizáljuk, így nyerjük a (XV) általános képletű célvegyületet.

E-3. előállítási eljárás

Ha olyan (E) általános képletű vegyületet kívánunk nyerni, amelyben R^1 és R^2 mindegyike hidrogénatom, a (XV') általános képletű vegyület előállítására választhatjuk az E-3. reakcióvázlat szerinti eljárást is. A képletekben R^{1a} , R^2 , R^{3a} , R^{19} , p, n és m jelentése az előzőekben megadott.

Ebben a reakcióban egy (XIV) általános képletű karbonsavszármazékot hidrolizálunk szokásos eljárással, így a (XV') általános képletű merkaptó-karbonsav-származékot nyerjük.

A hidrolízist a szakterületen ismert módon hajthatjuk végre. Például a kiindulási vegyületet híg vizes lúggoldatban, például nátrium-hidroxid- vagy lítium-hidroxid-oldatban vagy híg

vizes ásványi sav oldatban hidrolizáljuk.

E-4. előállítási eljárás

Ha az (E) általános képletben m értéke 0, a (XIV') általános képletű vegyületek előállíthatók az E-4. eljárással is. A képletekben R^{1a} , R^2 , R^{3a} , R^{19} , p és n jelentése az előzőekben megadott.

1. Lépés

Ebben a lépésben az E-1. előállítási eljárás 7. lépése szerint előállított (XII) általános képletű aminszármazékot és egy (XVII) általános képletű α -hidroxi-karbonsav-származékot kondenzálunk, így a (XVIII) általános képletű α -hidroxi-karbonsav-amid-származékot nyerjük. Az E-1. előállítási eljárás 8. lépésében leírthoz hasonlóan a (XII) és (XVII) általános képletű vegyületeket inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk szokásosan alkalmazott kondenzálószer, például EEDQ, DCC, DEC vagy dietil-cianofoszfónát jelenlétében. Így a (XVIII) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (XVIII) általános képletű amidszármazék hidroxilcsoportját alakítjuk acil-tio-csoporttá, így a (XIV') általános képletű acil-tio-származékot nyerjük. A (XIV') általános képletű vegyület a hidroxilcsoportnak acil-tio-csoporttá való átalakítására szokásosan alkalmazott eljárással szintetizálható. Például a (XVIII) általános képletű vegyületet Mitsunobu típusú reakcióba visszük, inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban trifenil-foszfínnal és egy azo-dikarbonsav-észterrel,

például DIAD-dal (diizopropil-azo-dikarboxilát) reagáltatjuk. Így a (XIV') általános képletű acil-tio-származékot nyerjük.

F-1. Előállítási eljárás

Az (F) általános képletű vegyületek közül azok, amelyekben R^1 és R^3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, előállíthatók az F-1. reakcióvázlatban bemutatott módon. Az (F) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport, adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport vagy rövid szénláncú alkoxics csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport; és

m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

A reakcióvázlat képleteiben R^2 , m és n jelentése az előzőekben megadott; R^{1a} jelentése az R^1 helyettesítő definíciójában megadott bármely jelentés, kivéve a hidrogénatomot; R^{3a} jelentése az R^3 helyettesítő definíciójában megadott bármely jelentés, kivéve a hidrogénatomot.

Ebben az eljárásban egy (I) általános képletű karbonsav-származékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét kondenzáljuk a (II) általános képletű aminoszármazékkal, így a (III) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

A kondenzációs reakciót ismert módon hajthatjuk végre, például egy szokásosan alkalmazott kondenzálószer, például 1-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin (a továbbiakban EEDQ), 1,3-diklór-hexil-karbodiimid-hidrogén-klorid (a továbbiakban DEC) vagy dietil-cianofoszfónát jelenlétében.

A reakció során oldószerként bármely olyan szerves oldószer alkalmazhatunk, amely a reakció során inert marad. Ilyen oldószerek például a metilén-klorid és a tetrahidrofurán.

Ha a kondenzációs reakciót az (I) általános képletű karbonsavszármazék sav-kloridjával kívánjuk végrehajtani, az (I) általános képletű karbonsavszármazékot megfelelő inert oldószerben szokásosan alkalmazott klórozószerrel, például tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal alakítjuk sav-kloriddá, majd az így kapott sav-kloridot reagáltatjuk a (II) általános képletű aminoszármazékkal, így a (III) általános képletű vegyületet nyerjük.

F-2. előállítási eljárás

Az (F) általános képletű vegyületek körén belül azok, amelyekben R^1 és R^3 mindegyike hidrogénatom, előállíthatók az F-2. reakcióvázlatban bemutatott eljárással is. A reakcióvázlat képleteiben R^2 , m , n , R^{1a} és R^{3a} jelentése az előzőekben megadott. Ebben a reakcióban a (III) általános képletű amidszármazékot szokásos eljárással hidrolizáljuk, így a (IV) általános képletű merkaptó-karbonsav-származékot nyerjük. A hidrolízis végrehajtására a szakterületen ismert eljárást használunk. Például a (III) általános képletű amidszármazékot híg vizes lúgoldattal, például nátrium-hidroxid- vagy lítium-hidroxid-oldattal vagy híg vizes ásványisav oldattal reagáltatjuk.

F-3. előállítási eljárás

Az (F) általános képletű vegyületek közül azok, amelyekben n értéke 0, előállíthatók az F-3. reakcióvázlatban bemutatott módon is. A reakcióvázlat képleteiben R^2 , m , R^{1a} és R^{3a} jelentése az előzőekben megadott.

1. Lépés

Ebben a lépésben az (V) általános képletű tejsavszármazékot vagy reakcióképes származékát, például sav-halogenidjét kondenzáljuk egy (II) általános képletű aminoszármazékkal, így a (VI) általános képletű amidszármazékot nyerjük. Hasonlóan az előzőekben az F-1. előállítási eljárásban leírtakhoz, az (V) és (II) általános képletű vegyületeket inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk kondenzálószer, például EEDQ vagy dietil-cianofoszfónát jelenlétében. Így a (VI) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (VI) általános képletű amidszármazék hidroxilcsoportját szokásos módon tioészterezzük, így a (VII) általános képletű acetil-tio-származékot nyerjük.

A hidroxilcsoport tioészterezését végrehajthatjuk például a (VI) általános képletű vegyület Mitsunobu típusú reakcióba vitelevél, a vegyületet inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban, trifenil-foszfínnal és egy azo-dikarbonsav-észterrel, például diizopropil-azodikarboxiláttal (DIAD) reagáltatjuk, így a (VII) általános képletű célvegyületet nyerjük.

Továbbá, az (F) általános képletű vegyületek közül azok, amelyekben R^2 és R^3 mindegyike hidrogénatom, előállíthatók hidrolízissel az F-2. előállítási eljárásban leírttal azonos hidrolízis eljárás végrehajtásával.

A következőkben az F-1. és F-3. előállítási eljárások kiindulási anyagainak szintézisére szolgáló fő módszereket ismertet-

jük.

F-4. előállítási eljárás

Az F-3. előállítási eljárásban alkalmazott (V) általános képletű vegyületek és az F-1. előállítási eljárásban alkalmazott (I) általános képletű vegyületek közül azok, amelyekben n értéke 0, előállíthatók az F-4. reakcióvázlatban bemutatott módon. A reakcióvázlat képleteiben R^2 , m és R^{3a} jelentése az előzőekben megadott; R^{20} jelentése egy $-CHPh_2$, $-CPh_3$ vagy $-(CH_2)_2-Si(CH_3)_3$ képletű csoport, Ph jelentése fenilcsoport.

1. Lépés

Ebben a lépésben a (VIII) általános képletű aminosavszármazékot hidroxilezzük, így az (V) általános képletű tejsavszármazékot nyerjük, amely az F-3. előállítási eljárás kiindulási anyaga.

Az (V) általános képletű tejsavszármazék szokásos aminosavak hidroxilezésével szintetizálható. Az (V) általános képletű tejsavszármazék például a (VIII) általános képletű aminosavszármazék és egy azidálószer, például nátrium-nitrit vagy ezüst-nitrit vizes savas oldatban, például híg hidrogén-klorid-oldatban vagy híg kénsavoldatban való reagáltatásával szintetizálható.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (V) általános képletű tejsavszármazék funkciós karbonsavcsoportját látjuk el védőcsoporttal észterezés révén, így a (IX) általános képletű észterszármazékot nyerjük.

Megfelelő védőcsoportként olyan csoportot választunk, amely szelektíven eltávolítható olyan reakciókörülmények mellett, hogy

a harmadik lépés szerint szintetizálendő (X) általános képletű vegyület acil-tio-csoportja ne hidrolizáljon. Például, az (V) általános képletű tejsavszármazékot difenil-bróm-metánnal, trifenil-bróm-metánnal vagy trimetil-szilil-etil-bromiddal reagáltatjuk szokásosan alkalmazott inert oldószerben, például dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuránban egy bázis, például cézium-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében. Így a (IX) általános képletű laktátszármazékot nyerjük.

3. Lépés

Ebben a lépésben a 2. lépés szerint előállított (IX) általános képletű laktátszármazék hidroxilcsoportját tioészterezzük.

Ezt a lépést az F-3. előállítási eljárás 2. lépésében leírttal azonos módon hajtjuk végre.

4. Lépés

Ebben a lépésben a 3. lépés szerint előállított (X) általános képletű acil-tio-származék észtercsoportjáról távolítjuk el a védőcsoportot, így a (XI) általános képletű karbonsavszármazékot nyerjük. Ha az R^4 észter védőcsoport egy aril-alkil-csoport, például difenil-metil- vagy trifenil-metil-csoport, a (X) általános képletű acil-tio-származékot trifluor-ecetsavval és anizollal reagáltatjuk, így nyerjük a (XI) általános képletű karbonsavszármazékot. Ha az R^4 védőcsoport szilil-alkil-csoport, például trimetil-szilil-etil-csoport, az (X) általános képletű acil-tio-származékot fluorvegyülettel, például kálium-fluoriddal vagy tetrabutil-ammónium-fluoriddal reagáltatjuk, így nyerjük a (XI) általános képletű karbonsavszármazékot.

A találmány szerinti vegyületek szakember számára ismert szokásos eljárásokkal vagy ezek kombinációival állíthatók elő. A

következőkben a főbb előállítási eljárásokat írjuk le.

1. Előállítási eljárás

Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó olyan (X) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatomtól eltérő, előállíthatók az 1. reakcióvázlatban bemutatott módon. A képletekben R^{1a} jelentése acilcsoport; R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport; m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2; és J jelentése angiotenzin I átalakító enzimet gátló aktivitással bíró gyűrűs csoport.

Ebben a lépésben egy (VIII) általános képletű aminosav-származékot kondenzálunk egy (IX) általános képletű karbonsav-származékkal vagy aktív származékával, például sav-halogenidjével szokásos módon, így a (X) általános képletű aminosavszármazékot nyerjük.

A kondenzációs reakciót a szakterületen szokásosan alkalmazott módon hajtjuk végre. Például a (VIII) általános képletű aminosav-származékot a (IX) általános képletű karbonsav-származékkal inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk szokásosan alkalmazott kondenzálószer, például EEDQ (1-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin), DCC (1,3-diciklohexil-karbodiimid), DEC [1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrogén-klorid] vagy dietil-ciano-foszfónát jelenlétében. Így a (X) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

Ha a kondenzációs reakciót a (IX) általános képletű karbonsavszármazék sav-kloridjával kívánjuk végrehajtani, a (IX) általános képletű karbonsavszármazékokat megfelelő inert oldószerben szokásosan alkalmazott klórozószer, például tionil-klorid vagy oxalil-klorid alkalmazásával alakítjuk sav-kloriddá, és az így kapott sav-kloridot reagáltatjuk a (VIII) általános képletű aminosavszármazékkal. Így a (X) általános képletű amid-származékokat nyerjük.

2. Előállítási eljárás

Azok a (XI) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom, előállíthatók a 2. reakcióvázlatban bemutatott eljárással is. A reakcióvázlat képleteiben R^{1a} , R^2 , J jelentése, n és m értéke az előzőekben megadott. Ebben az eljárásban az 1. előállítási eljárás szerint nyert (X) általános képletű amidszármazék észter- és acil-tio-védőcsoportját távolítjuk el szokásos módon, így az aminosavszármazékokat, azaz a (XI) általános képletű célvegyületet nyerjük.

A védőcsoport eltávolítását a szakterületen ismert módon hajthatjuk végre. Nevezetesen a (X) általános képletű amidszármazékokat híg vizes lúgoldattal, például nátrium-hidroxid- vagy lítium-hidroxid-oldattal vagy híg vizes ásványi sav oldattal hidrolizáljuk.

3. Előállítási eljárás

Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XIV) általános képletű vegyületek közül azok, amelyekben n értéke 0, előállíthatók a 3. reakcióvázlatban bemutatott eljárással is. A reakcióvázlat képleteiben R^{1a} , R^2 , m és J jelentése az előzőekben megadott.

1. Lépés

Ebben a lépésben a (XII) általános képletű tejsavszármazékot vagy reakcióképes származékát, például sav-halogenidjét kondenzáljuk egy (VIII) általános képletű aminoszármazékkal, így a (XIII) általános képletű amidszármazékot nyerjük. Az előzőekben az 1. előállítási eljárásban leírtakhoz hasonlóan a (XII) és a (VIII) általános képletű vegyületeket inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk kondenzálószer, például EEDQ vagy dietil-cianofoszfónát jelenlétében. Így a (XIII) általános képletű amidszármazékot nyerjük.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (XIII) általános képletű amidszármazék hidroxilcsoportját tioészterezzük szokásos eljárással, így a (XIV) általános képletű célvegyületet nyerjük.

A hidroxilcsoport tioészterezését végrehajthatjuk például a (XIII) általános képletű amidszármazék Mitsunobu típusú reakcióba vitelével, amelyet inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tetrahidrofuránban trifenil-foszfínnal és egy azodikarbonsav-észterrel, például diizopropil-azodikarboxiláttal való reagáltatással valósítunk meg, így a (XIV) általános képletű célvegyületet nyerjük.

4. Előállítási eljárás

A (VII) általános képletű vegyületek előállíthatók a 4. reakcióvázlatban bemutatott módon is. A reakcióvázlat képleteiben R^1 és J jelentése az előzőekben megadott.

1. Lépés

Ebben a lépésben a (XV) általános képletű D-allo-izoleucin

aminocsoportját brómozzuk, így a (XVI) általános képletű bromidot nyerjük. A (XVI) általános képletű vegyület a sztereoszelektív brómozásra a szakterületen szokásosan alkalmazott eljárással állítható elő. Például a (XV) általános képletű vegyületet egy nitrittel, például nátrium-nitrittel vagy ezüst-nitrittel reagáltatjuk vizes hidrogén-bromidban. Így a (XVI) általános képletű bromidot nyerjük.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (XVI) általános képletű bromid brómatomját acil-tio-csoporttá alakítjuk, így a (XVII) általános képletű acil-tio-pentánsav-származékot nyerjük. Ezt a reakciót szokásos módon hajtjuk végre. Például a (XVI) általános képletű bromidot egy tio-karboxiláttal, például kálium-tioacetáttal vagy nátrium-tioacetáttal reagáltatjuk poláris oldószerben, például acetonitrilben vagy acetonban. Más megoldás szerint a (XVI) általános képletű bromidot egy tiokarbonsavval, például tioecetsavval vagy tiobenzoésavval reagáltatjuk egy bázis, például kálium-karbonát vagy cézium-karbonát jelenlétében. Így a (XVII) általános képletű acil-tio-pentánsav-származékot nyerjük.

3. Lépés

Ebben a lépésben a 2. lépés szerint előállított (XVII) általános képletű acil-tiopentánsav-származékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét kondenzáljuk egy ismert, vagy ismert módon előállított aminosav-észter-származékkal, így a (VII) általános képletű célvegyületet nyerjük. Például a (XVII) általános képletű acil-tio-származékot az aminosav-észter-származékkal inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy tet-

rahidrofuránban reagáltatjuk szokásosan alkalmazott kondenzálószer, például EEDQ (1-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin), DCC (1,3-diciklohexil-karbodiimid), DEC [1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrogén-klorid] vagy dietil-ciano-foszfónát jelenlétében. Így a (VII) általános képletű vegyületet nyerjük. Ha a kondenzációs reakciót a (XVII) általános képletű acil-tio-származék sav-kloridjának alkalmazásával kívánjuk végrehajtani, a (XVII) általános képletű acil-tio-származékot megfelelő inert oldószerben klórozószer, például tionil-klorid vagy oxalil-klorid alkalmazásával alakítjuk sav-kloriddá, és az így kapott sav-kloridot reagáltatjuk az aminosav-észter-származékkal, így nyerjük a (VII) általános képletű célvegyületet.

5. előállítási eljárás

A (VII) általános képletű vegyületek előállíthatók az 5. reakcióvázlatban bemutatott módon is. A reakcióvázlat képleteiben R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport; J jelentése az előzőekben megadott.

1. Lépés

Ebben a lépésben a 4. előállítási eljárás 1. lépése szerint nyert (XVI) általános képletű bróm-karbonsav-származékot vagy aktív származékát, például sav-halogenidjét kondenzáljuk a (XVIII) általános képletű aminosav-észter-származékkal szokásos módon, így a (XIX) általános képletű amidot nyerjük. A (XIX) általános képletű amid a 4. előállítási eljárás 3. lépésében leírt módon állítható elő.

2. Lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (XIX)

általános képletű amidszármazék brómatomját alakítjuk acil-tio-csoporttá, így nyerjük a célvegyületet. A (VII) általános képletű célvegyület a 4. előállítási eljárás 2. lépésében leírt módon nyerhető.

A találmány szerinti vegyületek hatásának bemutatására a következőkben farmakológiai vizsgálati példákat ismertetünk.

A-1. Farmakológiai vizsgálati példa

NEP gátló hatás meghatározása patkány vesekéreg alkalmazásával

1. Vizsgálati módszer

A NEP aktivitás meghatározására patkány vesekéregből Andrew G. Booth és A. John Kenny [Biochem J. 142, 575-581 (1974)] eljárása szerint előállított membrán frakciót alkalmazunk.

A NEP aktivitást a következő módon, Marian Orlowsky és Shrwil Wilk, Biochemistry, 20, 4942-4950 (1981)] eljárása szerint határozzuk meg.

Szubsztrátként benzoil-glicil-arginil-arginil-2-naftilamidot (benzoil-Gly-Arg-Arg-2-naftilamid) (Nova Biochem, Svájc) alkalmazunk. A NEP enzim készítmény és feleslegben lévő leucin-aminopeptidáz (Sigma Chemical Co., USA) jelenlétében a szabaddá vált naftil-amin egy reagenssel (Sigma Chemical Co., USA) szín kialakuláson megy át, ezután az abszorpciót 540 nm-nél mérjük.

A NEP gátló hatás vizsgálatára az inhibitort a fent leírt kísérleti rendszerbe olyan módon adagoljuk, hogy 1, 3, 10, 30, 100, 300 és 1000 mmól/l végkoncentrációt érjünk el, gátlási görbét veszünk fel, és azt a koncentrációt, amelynél 50 %-os gátlás jelentkezik, jelöljük IC₅₀ értéként.

2. A vizsgálat eredményei

Az A-1. táblázatban bemutatjuk a fenti vizsgálat, valamint a következő, A-2. farmakológiai vizsgálati példa eredményeit.

A-2. farmakológiai vizsgálati példa

ACE gátló hatás meghatározása patkány tüdő alkalmazásával

1. Vizsgálati módszer

Az ACE gátló hatást patkány tüdőből Junshyum R. Wu-Wong, Gerald P. Budzik, Edward M. Devine és Terry J. Opgenorth [Biochem. Biophys. Res. Commun., 171, 1291-1296 (1990)] eljárása szerint előállított membrán frakció alkalmazásával határozzuk meg.

Az ACE aktivitás meghatározására Cushman, D.W. és Cheung H.S., 20, 1637-1648 (1971)] eljárásának módosított változatát alkalmazzuk (a módosítás pH = 8,3-as borátpuffer alkalmazásában áll).

ACE jelenlétében a hippuril-hisztidil-leucinből (Hippuril-His-Leu) (PeptideInstitute Inc., Japán) szabaddá váló hippurátot etil-acetáttal extraháljuk, és 228 nm-hullámhossznál abszorpciót mérünk.

Az ACE gátló aktivitás meghatározására az inhibitort a fenti kísérleti rendszerbe oly módon adagoljuk, hogy végkoncentrációja az 1, 3, 10, 30, 100, 300 és 1000 nmól/l értéket érje el, inhibíciós görbét veszünk fel, és azt a koncentrációt, amely az 50 %-os gátlásnak felel meg, IC₅₀ értékként jelöljük.

2. A vizsgálat eredményei

A következő A-1. táblázatban mutatjuk be a fenti vizsgálat eredményeit.

A-1. Táblázat

Vizsgált vegyület	NEP gátló aktivitás IC ₅₀ (nmól/l)	ACE gátló aktivitás IC ₅₀ (nmól/l)
A-3. példa szerinti	90	50
A-5. példa szerinti	160	50
A-7. példa szerinti	8,2	10
A-9. példa szerinti	13	13
A-11. példa szerinti	6,2	11

B-1. Farmakológiai vizsgálati példa

NEP gátló aktivitás meghatározása patkány vesekéreg alkalmazásával

1. Vizsgálati módszer

A NEP aktivitás meghatározására patkány vesekéregből Andrew G. Booth és A. John Kenny [Biochem J. 142, 575-581 (1974)] eljárása szerint előállított membrán frakciót alkalmazunk.

A NEP aktivitást a következő módon, Marian Orlowsky és Shrwil Wilk, Biochemistry, 20, 4942-4950 (1981)] eljárása szerint határozzuk meg.

Szubsztrátként benzoil-glicil-arginil-arginil-2-naftil-amidot (benzoil-Gly-Arg-Arg-2-naftilamid) (Nova Biochem, Svájc) alkalmazunk. A NEP enzim készítmény és feleslegben lévő leucin aminosztruktúra (Sigma Chemical Co., USA) jelenlétében a szabaddá vált naftil-amin egy reagenssel (Sigma Chemical Co., USA) szín kialakuláson megy át, ezután az abszorpciót 540 nm-nél mérjük.

A NEP gátló hatás vizsgálatára az inhibitort a fent leírt

kísérleti rendszerbe olyan módon adagoljuk, hogy 1, 3, 10, 30, 100, 300 és 1000 mmól/l végkoncentrációt érjünk el, gátlási görbét veszünk fel, és azt a koncentrációt, amelynél 50 %-os gátlás jelentkezik, jelöljük IC₅₀ értéként.

2. A vizsgálat eredményei

A következőkben bemutatásra kerülő B-1. táblázatban ismertetjük a fenti vizsgálat, valamint a B-2. farmakológiai vizsgálati példa eredményeit.

B-2. farmakológiai vizsgálati példa

ACE gátló hatás meghatározása patkány tüdő alkalmazásával

1. Vizsgálati módszer

Az ACE gátló hatást patkány tüdőből Junshyum R. Wu-Wong, Gerald P. Budzik, Edward M. Devine és Terry J. Opgenorth [Biochem. Biophys. Res. Commun., 171, 1291-1296 (1990)] eljárása szerint előállított membrán frakció alkalmazásával határozzuk meg.

Az ACE aktivitás meghatározására Cushman, D.W. és Cheung H.S., 20, 1637-1648 (1971)] eljárásának módosított változatát alkalmazzuk (a módosítás pH = 8,3-as borátpuffer alkalmazásában áll).

ACE jelenlétében a hippuril-hisztidil-leucinből (Hippuril-His-Leu) (PeptideInstitute Inc., Japán) szabaddá váló hippurátot etil-acetáttal extraháljuk, és 228 nm-hullámhossznál abszorpciót mérünk.

Az ACE gátló aktivitás meghatározására az inhibitort a fenti kísérleti rendszerbe oly módon adagoljuk, hogy végkoncentrációja az 1, 3, 10, 30, 100, 300 és 1000 nmól/l értéket érje el, inhibíciós görbét veszünk fel, és azt a koncentrációt,

amely az 50 %-os gátlásnak felel meg, IC_{50} értékként jelöljük.

2. A vizsgálat eredményei

A következő B-1. táblázatban mutatjuk be a fenti vizsgálat eredményeit.

B-1. Táblázat

Vizsgált vegyület	NEP gátló aktivitás IC_{50} (nmól/l)	ACE gátló aktivitás IC_{50} (nmól/l)
B-3. példa szerinti	8.6	16
B-7. példa szerinti	55	60
B-8. példa szerinti	72	90

C-1. Farmakológiai vizsgálati példa

A NEP aktivitást a következő módon, Marian Orlowsky és Shrwil Wilk, Biochemistry, 20, 4942-4950 (1981)] eljárása szerint határozzuk meg.

Szubsztrátként benzoil-glicil-arginil-arginil-2-naftil-amidot (benzoil-Gly-Arg-Arg-2-naftilamid) (Nova Biochem, Svájc) alkalmazunk. A NEP enzim készítmény és feleslegben lévő leucin aminopeptidáz (Sigma Chemical Co., USA) jelenlétében a szabaddá vált naftil-amin egy reagenssel (Sigma Chemical Co., USA) szín kialakuláson megy át, ezután az abszorpciót 540 nm-nél mérjük.

A NEP gátló hatás vizsgálatára az inhibitort a fent leírt kísérleti rendszerbe olyan módon adagoljuk, hogy 1, 3, 10, 30, 100, 300 és 1000 mmól/l végkoncentrációt érjünk el, gátlási görbét veszünk fel, és azt a koncentrációt, amelynél 50 %-os

gátlás jelentkezik, jelöljük IC_{50} értéként. Összehasonlító vegyületként $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}-7-[(1-oxo-2-(S)-tio-3-fenil-propil)-amino-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-karbonsavat$ alkalmazunk.

2. A vizsgálat eredményei

Az alábbiakban ismertetésre kerülő C-1. táblázatban mutatjuk be a fenti vizsgálat, valamint a C-2. farmakológiai vizsgálati példa eredményeit.

C-2. farmakológiai vizsgálati példa

ACE gátló hatás meghatározása patkány tüdő alkalmazásával

1. Vizsgálati módszer

Az ACE gátló hatást patkány tüdőből Junshyum R. Wu-Wong, Gerald P. Budzik, Edward M. Devine és Terry J. Opgenorth [Biochem. Biophys. Res. Commun., 171, 1291-1296 (1990)] eljárása szerint előállított membrán frakció alkalmazásával határozzuk meg.

Az ACE aktivitás meghatározására Cushman, D.W. és Cheung, H.S., 20, 1637-1648 (1971)] eljárásának módosított változatát alkalmazzuk (a módosítás pH = 8,3-as borátpuffer alkalmazásában áll).

ACE jelenlétében a hippuril-hisztidil-leucinből (Hippuril-His-Leu) (PeptideInstitute Inc., Japán) szabaddá váló hippurátot etil-acetáttal extraháljuk, és 228 nm-hullámhossznál abszorpciót mérünk.

Az ACE gátló aktivitás meghatározására az inhibitort a fenti kísérleti rendszerbe oly módon adagoljuk, hogy végkoncentrációja az 1, 3, 10, 30, 100, 300 és 1000 nmól/l értéket érje el, inhibíciós görbét veszünk fel, és azt a koncentrációt,

amely az 50 %-os gátlásnak felel meg, IC₅₀ értéként jelöljük. Összehasonlító vegyületként {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 alkalmazunk.

2. A vizsgálat eredményei

Az alábbi C-1. táblázatban ismertetjük a fenti vizsgálati példa eredményeit.

C-1. Táblázat

Vizsgált vegyület	NEP gátló aktivitás IC ₅₀ (nmól/l)	ACE gátló aktivitás IC ₅₀ (nmól/l)
C-8. példa szerinti	13,4 (n = 3)	5,3 (n = 3)
C-10. példa szerinti	12,5 (n = 2)	13,0 (n = 2)
C-11. példa szerinti	6,2 (n = 1)	11,0 (n = 1)
C-12. példa szerinti	15,1 (n = 2)	12,5 (n = 2)
C-14. példa szerinti	17,8 (n = 6)	12,3 (n = 6)
C-15. példa szerinti	6,6 (n = 2)	12,5 (n = 2)
Összehasonlító vegyület	27,0 (n = 4)	9,0 (n = 4)

C-3. Farmakológiai vizsgálati példa

Vérnyomáscsökkentő hatás magas vérnyomású 2K,1C-Goldblatt patkányokra

1. Vizsgálati módszer

6-7 hetes hím, Sprague Dawley patkányok mindegyikének bal vese artériájára szélességében 0,25 mm-es nyílással ellátott ezüst szorítót helyezünk, majd 3 hét múlva a 180 Hgmm szisztolés vérnyomást mutató patkányokat használjuk a vizsgálatban. Tisztí-

tott vízbe 1 - néhány csepp 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot cseppentünk, és minden vizsgálandó vegyületet ilyen vízben oldunk vagy szuszpendálunk 5 ml/kg dózisban orális adagoláshoz való alkalmazásra. A patkányokat 5 - 10 percig 45 °C hőmérsékletű inkubátorban tartjuk, majd indirekt módszerrel, farok artériás plethismográfiával mérjük szisztolés vérnyomásukat. Összehasonlító vegyületként {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 alkalmazunk.

2. A vizsgálat eredményei

A fenti vizsgálat eredményeit a C-2. táblázatban mutatjuk be.

C-2. Táblázat

Vizsgált vegyület (dózis)	A vérnyomás csökkenése (%) 1-3 óra után	A vérnyomás csökkenése (%) 6 óra után
C-8. példa (1 mg/kg)	28,4 (2 óra után)	25,3
C-10. példa (1 mg/kg)	17,3 (2 óra után)	20,8
C-14. példa (1 mg/kg)	13,4 (3 óra után)	12,7
C-14. példa (3 mg/kg)	25,9 (3 óra után)	22,2
Összehasonlító vegyület (3 mg/kg)	15,4 (1 óra után)	12,9
Összehasonlító vegyület (10 mg/kg)	14,2 (1 óra után)	19,1

Amint azt az előzőekben leírtuk, a találmány szerinti vegyületek kiváló, az összehasonlító vegyületét háromszor vagy ennél jobban meghaladó vérnyomáscsökkentő aktivitással bírnak.

C-4. Farmakológiai vizsgálati példa

Diuretikus hatás ANP-vel kezelt spontán magas vérnyomásos patkányokra

1. Vizsgálati módszer

14-16 hetes spontán magas vérnyomásos hím patkányoknak 50 ng/kg/perc atriális nátriuretikus peptidet (r-ANP) injektálunk be intravénásan. Amikor a hematogén dinamika és a vér r-ANP szintje az injekció beadása után 1 órával stabillá válik, meghatározzuk az egyes vizsgálandó vegyületek diuretikus hatását. A diuretikus hatást a vizsgálandó vegyület intravénás beadásával és 20 percen belül a vizeletben való felhalmozódásának növekedésével (a változás százalékában megadva) határozzuk meg. Összehasonlító vegyületként $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}-7-[(1-oxo-2-(S)-tio-3-fenil-propil)-amino-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat$ alkalmazunk.

2. A vizsgálat eredményei

A fenti vizsgálat eredményeit a C-3. táblázatban ismertetjük.

C-3. Táblázat

Vizsgált vegyület	0,01 mg/kg i.v.	0,03 mg/kg i.v.	0,1 mg/kg i.v.	0,3 mg/kg i.v.
C-8. példa	200%	280%	340%	-
C-11. példa	220%	390%	460%	-
C-14. példa	-	240%	420%	470%

C-3. Táblázat (folytatás)

Vizsgált	0,01 mg/kg	0,03 mg/kg	0,1 mg/kg	0,3 mg/kg
vegyület	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.
Összehasonlító				
vegyület	-	220%	370%	360%

Amint a fenti eredményekből látható, a vizsgált vegyületek diuretikus hatása mintegy 3-szorosa az összehasonlító vegyületének.

C-5. Farmakológiai vizsgálati példa

Vérnyomáscsökkentő hatás spontán magas vérnyomásos patkányokon

15-20 hetes spontán magas vérnyomásos patkányokat intra-peritoneálisan beadott 50 mg/kg tiopentál-nátriummal anesztetizálunk. Az anesztézia mélységét adott esetben további 5 mg/kg intravénás adagolással fenntartjuk. Katétereket helyezünk a bal közös nyaki artériába, illetve vénába a vérnyomás mérésére és a gyógyszer adagolására. A szívfrekvenciát a vérnyomásnak kiváltóként való alkalmazásával mérjük.

Amikor a vérnyomás a művelet befejezése után stabillá válik, intravénásan beadjuk az összehasonlító vegyület 0,1, 0,3 és 1,0 mg/kg dózisait, és mérjük a vérnyomás és a szív frekvencia változását. Az adagolást követően a mérést a 0,1 és 0,3 mg/kg-os dózisok alkalmazásakor 10 perc múlva, az 1,0 mg/kg-os dózis alkalmazása esetén 30 perc múlva végezzük. A találmány szerinti vegyületet intravénásan adagoljuk 0,03, 0,1 és 0,3 mg/kg dózisban, és a mérést a 0,03 és 0,1 mg/kg-os dózisok esetén az ada-

golás után 10 perc múlva, a 0,3 mg/kg-os dózis esetén 30 perc múlva végezzük.

Az összehasonlító vegyületek esetén a 0,3 mg/kg vagy ennél nagyobb dózis esetén a vérnyomás 3-4 %-os folyamatos csökkenését észleltük, az 1,0 mg/kg-os értéknél 12 - 13 %-os csökkenést észleltünk, és az adagolást követő 30 percen belül a vérnyomás nem tért vissza a korábbi értékre. A szívfrekvencia fokozatosan csökkenő tendenciáját észleltük.

A találmány szerinti vegyületek nyilvánvaló, mintegy 8 %-os vérnyomáscsökkentő hatást mutattak 0,03 mg/kg vagy ennél nagyobb dózis esetén, továbbá folyamatos, 13 - 15 %-os vérnyomáscsökkentő hatást mutattak 0,1 mg/kg, illetve 23 %-os csökkenést 0,3 mg/kg dózis esetén. A szívfrekvenciában nem következett be változás.

Fentiek alapján megállapíthatjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek mintegy 10-szer aktívabbak az összehasonlító vegyületnél spontán magas vérnyomású patkányok vérnyomásának csökkentésében.

C-6. Farmakológiai vizsgálati példa

Vérnyomáscsökkentő hatás spontán magas vérnyomású patkányokon orális adagolás esetén

Spontán magas vérnyomású hím, 16-17 hetes patkányoknak a C-8 példa szerinti vegyületet és a (200) képletű $[S-(R^*,R^*)]-2,3,4,5$ -tetrahidro-3-[(2-merkaptó-1-oxo-hexil)-amino]-2-oxo-1H-benzazepin-1-ecetsav összehasonlító vegyületet adtuk be 0,5 %-os metil-cellulózban oldva orálisan. A vérnyomáscsökkentő hatást a farkon történő vérnyomásméréssel vizsgáltuk, az adatokat az orális adagolást megelőzően, illetve azt követően 2, 4 és 8 órá-

val mértük. A vérnyomáscsökkentő hatás az 1,0 mg/kg dózisban alkalmazott C-8. példa szerinti vegyületnél összevethető az összehasonlító vegyület 10 mg/kg-os dózisánál elérttel. Ennek megfelelően a C-8. példa szerinti vegyület aktivitása mintegy 10-szerese az összehasonlító vegyületének.

D-1. Farmakológiai vizsgálati példa

A NEP és ACE gátló hatások meghatározása

1. Vizsgálati módszer

NEP enzim forrásként patkány vesekéregből Andrew G. Booth és A. John Kenny [Biochem J. 142, 575-581 (1974)] eljárása szerint előállított membrán frakciót alkalmazunk.

A NEP aktivitást a következő módon, Marian Orlowsky és Shrwil Wilk, Biochemistry, 20, 4942-4950 (1981)] eljárása szerint határozzuk meg.

Szubsztrátként benzoil-glicil-arginil-arginil-2-naftilamidot (benzoil-Gly-Arg-Arg-2-naftilamid) (Nova Biochem, Svájc) alkalmazunk. A NEP enzim készítmény és feleslegben lévő leucin aminopeptidáz (Sigma Chemical Co., USA) jelenlétében a szabaddá vált naftil-amin egy reagenssel (Sigma Chemical Co., USA) szín kialakuláson megy át, ezután az abszorpciót 540 nm-nél mérjük.

ACE enzim forrásként patkány tüdőből Junshyum R. Wu-Wong, Gerald P. Budzik, Edward M. Devine és Terry J. Opgenorth [Biochem. Biophys. Res. Commun., 171, 1291-1296 (1990)] eljárása szerint előállított membrán frakciót alkalmazunk. Az ACE aktivitás meghatározására Cushman, D.W. és Cheung H.S., 20, 1637-1648 (1971)] eljárásának módosított változatát alkalmazzuk (a módosítás pH = 8,3-as borátpuffer alkalmazásában áll).

ACE jelenlétében a hippuril-hisztidil-leucinből (Hippuril-

-His-Leu) (PeptideInstitute Inc., Japán) szabaddá váló hippurátot etil-acetáttal extraháljuk, és 228 nm-hullámhossznál abszorpciót mérünk.

A NEP gátló aktivitás és az ACE gátló aktivitás meghatározására az inhibitort a két enzim előzőekben leírt vizsgálati rendszerébe olyan mennyiségben adagoljuk, hogy végső koncentrációjuk 1, 3, 10, 30, 100, 300 és 1000 nmól/l legyen, majd felvesszük a gátlási görbéket. Ezt követően az 50 %-os gátláshoz tartozó koncentrációt jelöljük IC₅₀ értéként.

2. A vizsgálatok eredményei

Az alábbi D-1. táblázatban ismertetjük a D-1. vizsgálati példa eredményeit.

D-1. Táblázat

Vizsgált vegyület	NEP gátló aktivitás IC ₅₀ (nmól/l)	ACE gátló aktivitás IC ₅₀ (nmól/l)
D-5. példa szerinti	33	17
D-6. példa szerinti	38	12
Összehasonlító vegyület *1	14	11

*1 Az összehasonlító vegyület 5(S)-[2-merkapto-3-(4-metoxi-fenil)-propil-amino]-4-oxo-2,3,4,5,6,10b(R)-hexahidro-1-tia-3a-azabenz[e]azuleno-3(S)-karbonsav.

D-2. Farmakológiai vizsgálati példa

1. Vizsgálati módszer

15-20 hetes spontán magas vérnyomású patkányokat intra-peritoneálisan beadott 50 mg/kg tiopentál-nátriummal anesztetizálunk. Az anesztézia mélységét adott esetben további 5 mg/kg intravénás adagolással fenntartjuk. Katétereket helyezünk a bal közös nyaki artériába, illetve vénába a vérnyomás mérésére és a gyógyszer adagolására. A szívfrekvenciát a vérnyomásnak kiváltóként való alkalmazásával mérjük.

Amikor a vérnyomás a művelet befejezése után stabillá válik, intravénásan beadjuk az összehasonlító vegyület vagy a 9. példa szerinti vegyület 0,1, 0,3 és 1,0 mg/kg dózisait, és mérjük a vérnyomás és a szívfrekvencia változását. Az adagolást követően a mérést a 0,1 és 0,3 mg/kg-os dózisok alkalmazásakor 10 perc múlva, az 1,0 mg/kg-os dózis alkalmazása esetén 30 perc múlva végezzük.

2. A vizsgálat eredményei

Az összehasonlító vegyületek esetén a 0,3 mg/kg vagy ennél nagyobb dózis esetén a vérnyomás 3-4 %-os folyamatos csökkenését észleltük, az 1,0 mg/kg-os értéknél 12 - 13 %-os csökkenést észleltünk, és az adagolást követő 30 percen belül a vérnyomás nem tért vissza a korábbi értékre. A szívfrekvencia fokozatosan csökkenő tendenciáját észleltük.

Másrészt, a D-6. példa szerinti vegyület nyilvánvaló vérnyomáscsökkentő hatást mutatott (3-4 %) 0,1 mg/kg dózisban vagy e fölött, és folyamatos, 10 - 13 %-os vérnyomáscsökkentő hatást mutatott 0,3 mg/kg, illetve 25 %-os vérnyomáscsökkentő hatást 1,0 mg/kg dózisonál. Emellett a szívfrekvencia fokozatosan csök-

kent.

A D-2. vizsgálati példa fenti eredményei megerősítették, hogy a D-6. példa szerinti vegyület vérnyomáscsökkentő hatása spontán magas vérnyomású patkányokon mintegy 3-szorosa az összehasonlító vegyületének.

E-1. Farmakológiai vizsgálati példa (NEP és ACE gátló hatás meghatározása)

1. Vizsgálati módszer

NEP enzim forrásként patkány vesekéregből Andrew G. Booth és A. John Kenny [Biochem J. 142, 575-581 (1974)] eljárása szerint előállított membrán frakciót alkalmazunk. A NEP aktivitást a következő módon, Marian Orlowsky és Shrwil Wilk, Biochemistry, 20, 4942-4950 (1981)] eljárása szerint határozzuk meg.

Szubsztrátként benzoil-glicil-arginil-arginil-2-naftilamidot (benzoil-Gly-Arg-Arg-2-naftilamid) (Nova Biochem, Svájc) alkalmazunk. A NEP enzim készítmény és feleslegben lévő leucin aminopeptidáz (Sigma Chemical Co., USA) jelenlétében a szabaddá vált naftil-amin egy reagenssel (Sigma Chemical Co., USA) szín kialakuláson megy át, ezután az abszorpciót 540 nm-nél mérjük.

ACE enzim forrásként patkány tüdőből Jinshyum R. Wu-Wong, Gerald P. Budzik, Edward M. Devine és Terry J. Opgenorth [Biochem. Biophys. Res. Commun., 171, 1291-1296 (1990)] eljárása szerint előállított membrán frakciót alkalmazunk. Az ACE aktivitás meghatározására Cushman, D.W. és Cheung H.S., 20, 1637-1648 (1971)] eljárásának módosított változatát alkalmazzuk (a módosítás pH = 8,3-as borátpuffer alkalmazásában áll). A következőkben röviden ismertetjük az eljárást.

ACE jelenlétében a hippuril-hisztidil-leucinból (Hippuril-His-Leu) (PeptideInstitute Inc., Japán) szabaddá váló hippurátot etil-acetáttal extraháljuk, és 228 nm-hullámhossznál abszorpciót mérünk.

A NEP gátló és az ACE gátló aktivitás meghatározására az inhibitort a két fenti kísérleti rendszerbe oly módon adagoljuk, hogy végkoncentrációjuk az 1, 3, 10, 30, 100, 300 és 1000 nmól/l értéket érje el, inhibíciós görbéket veszünk fel, és azt a koncentrációt, amely az 50 %-os gátlásnak felel meg, IC₅₀ értéként jelöljük.

2. A vizsgálat eredményei

A következő E-1. táblázatban mutatjuk be a fenti vizsgálat eredményeit.

E-1. Táblázat

Vizsgált vegyület	NEP gátló aktivitás IC ₅₀ (nmól/l)	ACE gátló aktivitás IC ₅₀ (nmól/l)
E-6. példa szerinti	28 (n=3)	10 (n=3)
E-7. példa szerinti	45 (n=3)	11 (n=3)
E-10. példa szerinti	8,2 (n=3)	10 (n=3)
E-13. példa szerint	14 (n=4)	11 (n=4)
Összehasonlító vegyület E-1* ¹	27 (n=4)	9 (n=4)

¹ Az 1. összehasonlító vegyület: {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-karbonsav (a vegyület neve: MDL-100,173).

E-2. Farmakológiai vizsgálati példa

11-13 hetes hím Wistar patkányoknak intravénásan beinjektálunk 1 mg/kg, illetve orálisan beadunk 10 mg/kg, illetve 30 mg/kg E-6. példa szerinti vegyületet vagy E-1. összehasonlító vegyületet. Minden gyógyszer vér-szintjének változását nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással követjük nyomon az idő előrehaladtával. Az E-6. példa szerinti vegyület esetén a hatóanyag vérszintjét UV abszorpció mérésével (257 nm-nél) határozzuk meg, az E-1. összehasonlító vegyület vérszintjét fluoreszcens jelzési módszerrel határozzuk meg ABD-F alkalmazásával. Az E-6. példa szerinti vegyület biológiai hozzáférhetőségét az orális adagolásnál és az intravénás adagolásnál kapott AUC alapján számítjuk, a kapott értékek 24,6 % (30 mg/kg, p.o.) és 18,8 % (10 mg/kg, p.o.). Másrészt, az E-1. összehasonlító vegyület dinamikáját in vivo azonos módszerrel mérjük. A biológiai hozzáférhetőségre eredményül 7,8 % (30 mg/kg, p.o.) és 4,3 % (10 mg/kg, p.o.) értékeket nyerünk. Ennek megfelelően az E-6. példa szerinti vegyület orális abszorpcióját tekintve jobb, mint az E-1. összehasonlító vegyület.

E-3. Farmakológiai vizsgálati példa

V1 és V2 recetor kötési vizsgálat

A vizsgálatban patkány máj (V1) és patkány vese (V2) membrán mintákat alkalmazunk. 100 000 beütésszám (3,69 nmól/l) [³H]-Arg-vazopresszint, 25 µg (1 mg protein/ml) membrán mintát mindkét membránból és 10⁻⁷ és 10⁻⁵ mól/l közötti koncentrációjú vizsgálandó vegyületet inkubálunk összesen 250 µl vizsgálati térfogatban, amelyet 10 mmól/liter MgCl₂-t, 2 mmól/l EGTA-t és 20 mmól/l HEPES-t tartalmazó pH = 7,4-es puffer képez, az in-

kubálást 4 °C hőmérsékleten végezzük egy nappalon és egy éjszakán át. Az inkubálást követően a puffer 5 ml-es részleteit ötször mossuk, hogy ezzel elkülönítsük a vazopresszinnel kötődött membrán mintát, a mosást követően üvegszűrőn (GF/F) szűrjük a mintát. Az üvegszűrőt mintegy 3 órán át szárítjuk, majd 10 ml ACSII koktéllal elegyítjük folyadékszintillációs vizsgálatra. A mintát éjszakán át állni hagyjuk, majd a membránhoz kötött [³H]-Arg-vazopresszin mennyiségét folyadékszintillációs számlálóval határozzuk meg, a gátlási arányt az alábbi képlet alapján számítjuk:

$$\begin{aligned} \text{gátlási arány (\%)} &= \\ &= 100 - [(C1 - B1)/(C0 - B1)] \times 100, \end{aligned}$$

ahol

B1 jelentése: vazopresszin felesleg (10 μmól/l) jelenlétében a membránhoz kötődött [³H]-Arg-vazopresszin mennyisége;

C0 jelentése: a vizsgált vegyület hiányában a membránhoz kötődött [³H]-Arg-vazopresszin mennyisége;

C1 jelentése: a vizsgálandó vegyület és ismert mennyiségű [³H]-Arg-vazopresszin jelenlétében a membránhoz kötött [³H]-Arg-vazopresszin mennyisége.

A vizsgált vegyületnek az a mennyisége, amely a fenti képlet szerinti számítással 50 %-os gátlási arányt ad, az IC₅₀ érték.

Az E-10. példa szerinti vegyület előzőekben leírt módon meghatározott IC₅₀ értéke vazopresszin (V1) receptorra 10 μmól/l vagy e fölötti, míg vazopresszin (V2) receptorra 4,49 μmól/l.

F-1. Farmakológiai vizsgálati példa

NEP és ACE gátló hatás meghatározása

1. Vizsgálati módszer

NEP enzim forrásként patkány vesekéregből Andrew G. Booth és A. John Kenny [Biochem J. 142, 575-581 (1974)] eljárása szerint előállított membrán frakciót alkalmazunk. A NEP aktivitást a következő módon, Marian Orlowsky és Shrwil Wilk, Biochemistry, 20, 4942-4950 (1981)] eljárása szerint határozzuk meg.

Szubsztrátként benzoil-glicil-arginil-arginil-2-naftil-amidot (benzoil-Gly-Arg-Arg-2-naftilamid) (Nova Biochem, Svájc) alkalmazunk. A NEP enzim készítmény és feleslegben lévő leucin aminopeptidáz (Sigma Chemical Co., USA) jelenlétében a szabaddá vált naftil-amin egy reagenssel (Sigma Chemical Co., USA) szín kialakuláson megy át, ezután az abszorpciót 540 nm-nél mérjük.

ACE gátló enzim forrásként patkány tüdőből Jinshyum R. Wu-Wong, Gerald P. Budzik, Edward M. Devine és Terry J. Opgenorth [Biochem. Biophys. Res. Commun., 171, 1291-1296 (1990)] eljárása szerint előállított membrán frakciót alkalmazunk. Az ACE aktivitás meghatározására Cushman, D.W. és Cheung H.S., 20, 1637-1648 (1971)] eljárásának módosított változatát alkalmazzuk (a módosítás pH = 8,3-as borátpuffer alkalmazásában áll).

ACE jelenlétében a hippuril-hisztidil-leucinből (Hippuril-His-Leu) (PeptideInstitute Inc., Japán) szabaddá váló hippurátot etil-acetáttal extraháljuk, és 228 nm-hullámhossznál abszorpciót mérünk.

A NEP és az ACE gátló aktivitás meghatározására az inhibítor a fenti kísérleti rendszerekbe oly módon adagoljuk, hogy

végkoncentrációjuk az 1, 3, 10, 30, 100, 300 és 1000 nmól/l értéket érje el, inhibíciós görbéket veszünk fel, és azt a koncentrációt, amely az 50 %-os gátlásnak felel meg, IC₅₀ értéként jelöljük.

2. A vizsgálat eredményei

A következő F-1. táblázatban mutatjuk be a fenti vizsgálat eredményeit.

F-1. Táblázat

Vizsgált vegyület	NEP gátló aktivitás IC ₅₀ (nmól/l) (esetszám)	ACE gátló aktivitás IC ₅₀ (nmól/l) (esetszám)
F-14. példa szerinti	22,5 (2)	7,7 (3)
F-15. példa szerinti	9,2 (1)	5,2 (1)
F-17. példa szerinti	11,1 (4)	13,4 (2)
F-18. példa szerinti	5,6 (4)	7,0 (3)
F-19. példa szerinti	104 (2)	13,5 (2)
F-20. példa szerinti	56,5 (2)	16,0 (2)
F-22. példa szerinti	9,0 (1)	13 (1)
F-23. példa szerinti	120 (1)	8,0 (1)
F-24. példa szerinti	8,0 (1)	13,0 (1)
F-25. példa szerinti	265 (2)	9,0 (2)
F-1. összehasonlító vegyület *1	17,1 (7)	48,0 (7)
F-2. összehasonlító vegyület *2	13,5 (3)	10,6 (2)

*1 F-1. Összehasonlító vegyület: Glikoprilat, N-[1-oxo-2(S)-merkapto-metil-3-(3,4-metiléndioxi-fenil)-propil]-glicin,

2 F-2. Összehasonlító vegyület: {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-karbonsav.

F-2. Farmakológiai vizsgálati példa

V1 és V2 receptor kötés vizsgálata

A vizsgálatban patkány máj (V1) és patkány vese (V2) membrán mintákat alkalmazunk. 100 000 beütésszám (3,69 nmól/l) [³H]-Arg-vazopresszint, 25 μ g (1 mg protein/ml) membrán mintát mindkét membránból és 10⁻⁷ és 10⁻⁵ mól/l közötti koncentrációjú vizsgálandó vegyületet inkubálunk összesen 250 μ l vizsgálati térfogatban, amelyet 10 mmól/liter MgCl₂-t, 2 mmól/l EGTA-t és 20 mmól/l HEPES-t tartalmazó pH = 7,4-es puffer képez, az inkubálást 4 °C hőmérsékleten végezzük egy nappalon és egy éjszakán át. Az inkubálást követően a puffer 5 ml-es részleteit ötször mossuk, hogy ezzel elkülönítsük a vazopresszinnel kötődött membrán mintát, a mosást követően üvegszűrőn (GF/F) szűrjük a mintát. Az üvegszűrőt mintegy 3 órán át szárítjuk, majd 10 ml ACSII koktéllal elegyítjük folyadékszintillációs vizsgálatra. A mintát éjszakán át állni hagyjuk, majd a membránhoz kötött [³H]-Arg-vazopresszin mennyiségét folyadékszintillációs számlálóval határozzuk meg, a gátlási arányt az alábbi képlet alapján számítjuk:

gátlási arány (%) =

$$= 100 - [(C1 - B1)/(C0 - B1)] \times 100,$$

ahol

B1 jelentése: vazopresszin felesleg (10 μ mól/l) jelenlété-

ben a membránhoz kötődött [^3H]-Arg-vazopresszin mennyisége;

CO jelentése: a vizsgált vegyület hiányában a membránhoz kötődött [^3H]-Arg-vazopresszin mennyisége;

C1 jelentése: a vizsgálandó vegyület és ismert mennyiségű [^3H]-Arg-vazopresszin jelenlétében a membránhoz kötött [^3H]-Arg-vazopresszin mennyisége.

A vizsgált vegyületnek az a mennyisége, amely a fenti képlet szerinti számítással 50 %-os gátlási arányt ad, az IC_{50} érték.

Az F-17. példa szerinti vegyület előzőekben leírt módon meghatározott IC_{50} értéke vazopresszin (V1) receptorra $10 \mu\text{mol/l}$ vagy e fölötti, míg vazopresszin (V2) receptorra $1,39 \mu\text{mol/l}$.

Az előzőekben ismertetett farmakológiai vizsgálatok eredményei egyértelműen jelzik, hogy a találmány szerinti vegyületek ACE gátló hatással, NEP gátló hatással és vazopresszin antagonistá hatással bírnak. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek visszaszorítják az AT-II képződését, amely a szívelégtelenség egy fokozó tényezője, ezzel egyidejűleg fokozzák az ANP aktivitását, amely a szívelégtelenség tüneteinek kompenzációs mechanizmusában részes, ezért ezek a vegyületek várhatóan különböző terápiás hatásokat fejtenek ki szívelégtelenségre, például csökkentik a testfolyadékokat, enyhítik az előterhelést, enyhítik az utóterhelést, és hasonló hatásokkal bírnak. Ezen túlmenően, a találmány szerinti vegyületek vérnyomáscsökkentő diuretikumokként használhatók. Továbbá, a találmány szerinti vegyületek hatásosak olyan betegségek esetén, amelyek NEP gátló hatás vagy ACE gátló hatás révén kezelhetők, különösen alkalmasak kardiovaszkuláris rendellenességek, például akut vagy

krónikus szívelégtelenség, angina pectoris és magas vérnyomás, veseelégtelenség, ödéma, sóviisszatartás, tüdőödéma, fájdalom, sajátos mentális állapotok, például depresszió kezelése, angina, menstruációt megelőző tünetegyüttes, Meniere kór, hiperaldoszteronizmus, hiperkalcinuria, hasvízkór, glaukóma, asztma, gasztrointesztinális rendellenességek, például hasmenés, érzékeny bél szindróma, hiperaciditás, ciklosporinnal kiváltott veseelégtelenség és hasonló megbetegedések esetén.

Továbbá, a fenti farmakológiai vizsgálati példák eredményei egyértelműen mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek összevethetők, vagy jobbak a létező és jellemző ACE és NEP kettős inhibitoroknál az ACE- és a NEP-gátló hatásban, és egyértelműen jobbak azoknál vérnyomáscsökkentő és diuretikus hatásukban. A fenti farmakológiai vizsgálati példákon kívül egy további külön vizsgálatot végeztünk spontán magas vérnyomású patkányok alkalmazásával az intravénás adagolás vérnyomáscsökkentő hatásának vizsgálatára. A szokásosan alkalmazott kettős inhibitorok (1) az $[S-(R^*,R^*)]-2,3,4,5\text{-tetrahidro-3-}[(2\text{-merkapto-1-oxo-hexil-3-fenil-propil})\text{-amino}]\text{-2-oxo-1H-benzazepin-1-ecetsav}$ és (2) az $[S-(R^*,R^*)]-2,3,4,5\text{-tetrahidro-3-}[(2\text{-merkatpo-1-oxo-4-metil-pentil})\text{-amino}]\text{-2-oxo-1H-benzazepin-1-ecetsav}$ és a találmány szerinti C-8. példa és C-10. példa szerinti vegyületek összehasonlításának eredményeként azt észleltük, hogy az (1) és (2) inhibitorok mindegyikét 1,0 mg/kg dózisban kell beadni ahhoz, hogy a vérnyomást 10 %-kal csökkentsek, míg a találmány szerinti C-8. példa szerinti vegyület 0,03 - 0,1 mg/kg dózisban, illetve a találmány szerinti C-10. példa szerinti vegyület 0,1 - 0,3 mg/kg dózisban való adagolása révén

ugyanazt a hatást érjük el.

Azt is tisztáztuk, hogy a találmány szerinti vegyületek azzal az előnnyel bírnak, hogy orális adagolás esetén is kiváló hatásúak. Ez a jellemző, hogy orális adagolás mellett kiváló hatékonyságúak a találmány szerinti vegyületek, igen előnyös abból a szempontból, hogy az olyan betegségek, amelyek kezelésére a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók, általában tartós adagolást igényelnek.

Azt is tisztáztuk, hogy a találmány szerinti vegyületek körén belül azok, amelyek (2S,3S)-3-metil-2-tiopentánsav egységet tartalmaznak oldalláncukban, különösen jó hatásúak orális adagolás esetén.

Mivel a találmány szerinti vegyületek toxicitása alacsony, igen biztonságosak, ezért ezek a vegyületek különösen nagy értéket képviselnek gyógyszerként.

Az előzőekben ismertetett jellemzőikön túl a találmány szerinti vegyületek antagonistá hatással bírnak vazopresszin receptorokra. Megállapítást nyert, hogy a vazopresszin a szívelégtelenség, a magas vérnyomás és hasonló megbetegedések egyik fokozó tényezője. Feltételezzük, hogy ezek a hatások tovább fokozzák a találmány szerinti vegyületek hatékonyságát az előzőekben említett megbetegedések kezelésénél.

Ha a találmány szerinti vegyületeket megelőző vagy terápiás gyógyszerekként használjuk az előzőekben ismertetett megbetegedések esetén, adagolhatjuk ezeket orálisan vagy parenterálisan. Az alkalmazandó dózis nem különösen korlátozott, többek között a beteg állapotától, korától, nemétől és gyógyszerre való érzékenységtől, az adagolás útjától és idejétől, az adagolások kö-

zötti időszakoktól, a gyógyszerkészítmény jellemzőitől, típusától és a hatóanyag fajtájától függnék. Általában mintegy 0,1 - 1000 mg/nap mennyiségben adagoljuk ezeket a vegyületeket felnőttek napi egy adagban, vagy néhány részre osztva.

A találmány szerinti vegyületek szokásos módon formálhatók gyógyászati készítményekké a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott töltőanyagok felhasználásával.

Nevezetesen, ha szilárd orális készítményt állítunk elő, a hatóanyag mellett töltőanyagokat, kívánt esetben kötőanyagokat, szétesést elősegítő szereket, csúsztatóanyagokat, színezékeket, antioxidánsokat és hasonló segédanyagokat alkalmazunk, ezeket a hatóanyaggal elegyítjük, és tablettákká, bevont tablettákká, granulumokká, porokká, kapszulákká és egyéb hasonló készítményekké formáljuk szokásos eljárással.

Az előzőekben említett töltőanyagok körébe tartoznak például a laktóz, kukoricakeményítő, szacharóz, glükóz, szorbit, kristályos cellulóz és szilícium-dioxid.

A kötőanyagok körébe tartoznak például a poli-(vinil-alkohol), a poli-(vinil-éter), az etil-cellulóz, a metil-cellulóz, a gumiarábikum, a tragantgyanta, a zselatin, a sellak, a hidroxipropil-cellulóz, a hidroxipropil-metil-cellulóz, a kalcium-citrát, a dextrin és a pektin. Csúsztatóanyagokként használhatunk például magnézium-sztearátot, talkumot, polietilén-glikolt, szilícium-dioxidot, és keményített növényi olajokat.

Színezékeként a gyógyászati készítményekben engedélyezett színezékeket alkalmazhatjuk. Ízjavító anyagokként használhatunk például kakaóport, mentát, aromás porokat, mentaolajot, borneolt és porított fahéjt. Antioxidánsként a gyógyszerekben való alkal-

mazásra engedélyezett szereket használhatjuk, például aszkorbin-savat (C vitamin) és α -tokoferolt (E vitamin). A tablettákat és granulumokat megfelelő bevonási eljárással kezelhetjük, például kívánt esetben többek között cukor- vagy zselatinbevonattal láthatjuk el.

Másrészt, ha injekciós készítményt állítunk elő, a hatóanyaghoz kívánt esetben adhatunk pH-szabályozókat, pufferokat, szuszpendálószerket, oldódást elősegítő anyagokat, stabilizálószereket, az izotonicitást biztosító szereket, antioxidánsokat, tartósítószerket és egyéb, szokásosan alkalmazott adalékanyagokat. Így intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris beadásra alkalmas injekciók állíthatók elő. Az injekciók formálhatók kívánt esetben fagyasztva szárított készítményekként is.

Az előzőekben említett szuszpendálószerrek példáiként említjük többek között a metil-cellulózt, a poliszorbát 80-t, a hidroxietil-cellulózt, a gumiarábikumot, a tragantgyantát, a karboxi-metil-cellulóz-nátriumot, a poli(oxi-etilén)-szorbitán monolaurátot és hasonló anyagokat.

Az oldódást elősegítő anyagok körében említjük többek között a poli-oxi-etilénnel keményített ricinusolajat, a poliszorbát 80-t, a nikotinamidot, a poli(oxi-etilén)-szorbitán-monolaurátot, a Macrogol-t, a ricinusolaj-zsírsav-etil-észtert és hasonló anyagokat.

A stabilizálószerrek példáiként említjük többek között a nátrium-szulfidot, nátrium-metaszulfidot és étert. A tartósítószerrek körében említjük többek között a metil-parahidroxibenzoátot, az etil-parahidroxibenzoátot, a szorbinsavat, a fenolt, a krezolt és a klór-krezolt.

A következőkben a jobb érthetőség kedvéért a találmányt példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

A példákat megelőzően szintézis példákat ismertetünk a kiindulási vegyületek előállítására.

A-1. Szintézis példa

7-Trifluor-metánszulfonil-oxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenon [(10) képletű vegyület] előállítása

9,94 g, 61,29 mmól 7-hidroxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenon és 24,8 ml, 306 mmól piridin 100 ml-es diklór-metános oldatába 0 °C hőmérsékleten, keverés mellett részletekben belecsepegtetünk 11,86 ml trifluor-metánszulfonsavanhidridet úgy, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne haladja meg az 5 °C értéket. Az elegyet azonos hőmérsékleten még 10 percig, majd szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, ezután vizet adunk hozzá. A diklór-metános fázist elválasztjuk, 1 n hidrogén-kloriddal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Eluensként hexán és etil-acetát 10:1 és 8:1 közötti térfogatarányú elegyét alkalmazzuk, így 85 %-os hozammal 15,33 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga olajos termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,91 (1H, t, J = 1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 1 Hz), 3,00 (2H, t, J = 6 Hz), 2,70 (1H, d, J = 6 Hz), 2,68 (1H, d, J = 6 Hz), 2,18 (2H, kvint, J = 6 Hz).

A-2. Szintézis példa

7-Fenil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenon [(11) képletű vegyület] előállítása

15,32 g, 52,06 mmól, az A-1. szintézis példa szerint előállított 7-trifluor-metánszulfonil-oxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenon, 12,7 g, 104,12 mmól fenil-bórsav, 10,8 g, 78,09 mmól kálium-karbonát és 450 ml toluol elegyét szobahőmérsékleten keverjük, és eközben nitrogéngázt buborékoltatunk át rajta 30 percen át. Ezután az elegyhez 1,81 g, 1,57 mmól tetrakisz(trifenil)-foszfin-palládiumot adunk. Az elegyet lassan melegítjük mintegy 90 °C hőmérsékletre, majd ezen a hőmérsékleten 90 percig keverjük, ezután lehűtjük, és vizet adunk hozzá. Az oldhatatlan anyagot Celiten szűrjük, és etil-acetáttal gondosan mossuk. A szerves fázist összegyűjtjük, egymást követően telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, 1 n hidrogén-kloriddal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 20:1 és 12:1 közötti térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 82 %-os hozammal 9,53 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,28 (1H, d, J = 2 Hz), 7,72 (2H, dd, J = 8,2 Hz), 7,64-7,33 (8H, m), 3,01 (2H, t, J = 6 Hz), 2,71 (1H, d, J = 6 Hz), 2,69 (1H, d, J = 6 Hz), 2,18 (2H, kvint, J = 6 Hz).

A-3. Szintézis példa

8-Fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]-benzazepin-2-on [(12) képletű vegyület] előállítás

9,19 g, 41,34 mmól, az A-2. szintézis példa szerint előállított 7-fenil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenont 150 g polifoszforsavval 50-60 °C hőmérsékleten keverünk, és részletekben, szilárd formájában hozzáadunk 2,96 g, 45,47 mmól nátrium-azidot. Az elegyet további 90 percig a fentivel azonos hőmérsékleten keverjük, majd az elegyet jeges vízhez adjuk. A kicsapódó kristályokat kiszűrjük, n-hexánnal mossuk, és meleg levegővel 70 °C hőmérsékleten éjszakán át szárítjuk. Így 95 %-os hozammal 9,3 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,60 (1H, s), 7,58 (2H, d, J = 8 Hz), 7,44 (2H, t, J = 8 Hz), 7,35-7,29 (3H, m), 7,22 (1H, d, J = 2 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7 Hz), 2,17 (2H, t, J = 7 Hz), 2,09 (2H, kvint, J = 7 Hz).

A-4. Szintézis példa

3,3-Diklór-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(13) képletű vegyület] előállítás

8,94 g, 37,67 mmól, az A-3. szintézis példa szerint előállított 8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on és 180 ml xilol elegyéhez 23,53 g, 113 mmól foszfor-pentakloridot adunk, és az elegyet lassan melegítjük. Az elegyet 90 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd vizet adunk hozzá, ezután telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, a diklór-metános fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban ledesztilláljuk róla

az oldószert. A visszamaradó olajos maradékot etil-acetát hozzáadásával kristályosítjuk. Így 2,60 g cím szerinti vegyületet nyerünk, az anyalúgot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Eluensként hexán és etil-acetát 20:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk, így 0,38 g további cím szerinti vegyületet nyerünk. A két nyeredék egyesítésével 26 %-os hozammal összesen 2,98 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,70 (1H, d, J = 2 Hz), 7,61-7,35 (6H, m), 7,21 (1H, d, J = 8 Hz), 3,09-3,01 (4H, m).

A-5. Szintézis példa

3-Klór-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzaepin-2-on

[(14) képletű vegyület] előállítása

2,88 g, 9,4 mmól, az A-4. szintézis példa szerint előállított 3,3-diklór-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on, 0,89 g, 11,89 mmól nátrium-acetát, 0,2 g, 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor és 40 ml ecetsav elegyét szobahőmérsékleten, 294 kPa nyomáson 2 órán át katalitikusan hidrogénezzük. Az oldhatatlan anyag kiszűrése után a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz diklór-metánt adunk, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük. A diklór-metános fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban lepároljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyaghoz kevés diklór-metánt adunk, majd a kristályokat kiszűrjük. Így 0,53 g cím szerinti vegyületet nyerünk. Az anyalúgot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Eluensként hexán és etil-acetát 6:1 és 3:1 közötti térfogatarányú elegyét, majd diklór-metán és metanol 200:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így

további 0,4 g cím szerinti vegyületet nyerünk. A nyeredékek egyesítésével 36 %-os hozammal összesen 0,93 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,55-7,21 (8H, m), 4,5 (1H, dd, J = 11,7 Hz), 3,09-2,51 (4H, m).

A-6. Szintézis példa

3-Azido-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(15) képletű vegyület] előállítás

0,93 g, 3,42 mmól, az A-5. szintézis példa szerint előállított 3-klór-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on, 0,27 g, 4,18 mmól nátrium-azid és 15 ml dimetil-szulfoxid elegyét 80 °C hőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd további 0,05 g nátrium-azidot adunk hozzá, és további 30 percig keverjük. A reakcióelegyet ezután jeges vízbe öntjük, a kristályokat kiszűrjük és vákuumban szárítjuk. Így 81 %-os hozammal 0,77 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,60-7,33 (7H, m), 7,24 (1H, d, J = 2 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 11,7 Hz), 2,81-2,69 (2H, m), 2,40 (1H, m), 2,10 (1H, m).

A-7. Szintézis példa

3-Azido-1-etoxi-karbonil-metil-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(16) képletű vegyület] előállítás

0,75 g, 2,70 mmól, az A-6. szintézis példa szerint előállított 3-azido-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on, 0,093 g, 0,288 mmól tetra(n-butyl)-ammónium-bromid, 0,17 g, 3,03 mmól kálium-karbonát por és tetrahidrofuran elegyéhez keverés közben szobahőmérsékleten 0,35 ml, 3,16 mmól etil-bróm-acetátot adunk, és a keverést 2 órán át folytatjuk. Ezután az

elegyhez etil-acetátot adunk, a kapott elegyet vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Eluensként hexán és etil-acetát 15:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 81 %-os hozammal 0,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga, olajos termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,55-7,34 (7H, m), 7,31 (1H, d, J = 8 Hz), 4,78 (1H, d, J = 17 Hz), 4,47 (1H, d, J = 17 Hz), 4,20 (2H, dq, J = 7,3 Hz), 3,87 (1H, széles t, J = 9 Hz), 3,40 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,52-2,33 (2H, m), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz).

B-1. Szintézis példa

(S)-2-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-3-(2-tienil)-propionsav [(17) képletű vegyület] előállítása

29,3 g, 171 mmól L-(S)-3-(2-tienil)-alaninhoz 257 ml dioxánt, 86 ml vizet, 25,9 g, 175 mmól ftálsavanhidridet és 23,9 ml, 171 mmól trietil-amint adunk. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, közben lassan hozzáadunk 23,9 ml trietil-amint. Az elegyhez 342 ml dioxánt adunk, és visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Amikor a ledesztilláló folyadék már nem lúgos pH-jú, a melegítést abbahagyjuk, és a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz 10 ml dietil-étert és 684 ml, 0,5 n hidrogén-kloridot adunk, és erőteljesen keverjük. Az így kicsapódó kristályokat kiszűrjük, kevés vízzel mossuk, és nitrogéngáz átáramoltatással szárítjuk. 79 %-os hozammal 40,7 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga kristályok formájában.

MS m/e (FAB): 302 (MH^+)

Olvadáspont: 172-173 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 3,76 (1H, dd, J = 4,8, 15,3 Hz), 3,89 (1H, dd, J = 11,6, 15,3 Hz), 5,19 (1H, dd, J = 4,8, 11,6 Hz), 6,81-6,84 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J = 1,6, 4,8 Hz), 7,70-7,74 (2H, m), 7,80-7,85 (2H, m).

B-2. Szintézis példa

N-[(S)-2-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-3-(2-tienil)-propanoil]-6-hidroxi-norleucin-etil-észter [(18) képletű vegyület] előállítása

21,8 g, 102,9 mmól 6-hidroxi-DL-norleucin-etil-észter-hidrogén-kloridhoz 686 ml diklór-metánt és 17,0 ml, 154 mmól N-metil-morfolint adunk 0 °C hőmérsékleten, így homogén oldatot nyerünk. Ezután az oldathoz hozzáadunk 31,0 g, 102,9 mmól, a B-1 szintézis példa szerint előállított vegyületet és 38,2 g, 154 mmól EEDQ-t, majd a kapott elegyet éjszakán át keverjük, miközben lassan szobahőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet 1000 ml 1 n hidrogén-kloriddal, vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és vizes nátrium-kloriddal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként diklór-metán és etil-acetát 3:1 és 2:1 között változó arányú elegyét alkalmazzuk. Így 48 %-os hozammal 22,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga, szilárd anyag formájában.

MS m/e (FAB): 459 (MH^+)

Olvadáspont: 102-104 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 1,22-1,27 (3H, m), 1,28-1,96 (7H, m), 3,57-3,65 (2H, m), 3,74-3,87 (2H, m), 4,09-4,20 (2H, m), 4,58-4,66 (1H, m), 5,07-5,13 (1H, m), 6,60-6,71

(mind 1H, mind széles d), 6,78-6,83 (2H, m), 7,05-7,09 (1H, m), 7,70-7,75 (2H, m), 7,81-7,85 (2H, m).

B-3. Szintézis példa

Etil-[5S-(5 α ,8 α (R^{*}),11 α , β)-5-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-6-oxo-4,5,6,8,9,10,11,11a-oktahidro-pirido[1,2-a]-tieno[3,2-c]azepin-8-karboxilát [(19) képletű vegyület] előállítása

Nitrogéngáz áramban 93 ml diklór-metánt -65 °C hőmérsékletre hűtünk, és 1,71 ml, 19,6 mmól oxalil-kloridot adunk hozzá. Az elegyhez 1,53 ml, 21,3 mmól dimetil-szulfoxidot csepegtetünk, majd 30 percig keverjük. A kapott elegybe 3,00 g, 6,54 mmól, a B-2. szintézis példa szerint előállított vegyület 24 ml diklór-metánban készült oldatát csepegtetjük, majd a kapott elegyet 30 percig keverjük. Ezután további 9,1 ml, 65 mmól trietil-amint csepegtetünk hozzá, és lassan 0 °C hőmérsékletre melegítjük. 3 óra múlva az elegyhez 12,2 g kálium-peroxi-monofoszfát (OXONER[®]) 50 ml vízben készült oldatát csepegtetjük 0 °C hőmérsékleten, és az elegyet erősen keverjük. 10 perc múlva a szerves fázist elkülönítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd mintegy 65 ml térfogatra pároljuk be 20 °C-on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten. A visszamaradó anyaghoz 0 °C hőmérsékleten 6,5 ml trifluor-ecetsavat csepegtetünk, és a kapott elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 14 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban, alacsony hőmérsékleten bepároljuk, majd 100 ml etil-acetátot adunk hozzá. Az elegyhez 0 °C hőmérsékleten telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot és szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adunk lassan, és az elegyet erőteljesen keverjük. A szer-

ves fázist elkülönítjük, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott 3,27 g nyersterméket szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 19 %-os hozammal 540 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 140-150 °C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,62-1,95 (3H, m), 2,14-2,20 (2H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 3,44 (1H, ddd, J = 1,6, 4,0, 16,8 Hz), 3,72-3,80 (1H, m), 3,87-3,95 (1H, m), 4,58 (1H, m, t-szerű), 5,32 (1H, dd, J = 1,6, 7,6 Hz), 5,36 (1H, széles t), 6,06 (1H, dd, J = 4,0, 13,6 Hz), 6,83 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,70-7,76 (2H, m), 7,86-7,92 (2H, m).

B-4. Szintézis példa

2-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-3-(3-tienil)-propionsav [(20) képletű vegyület] előállítása

56,0 g, 269,6 mmól DL-3-(3-tienil)-alanint a B-1. szintézis példában leírt módon reagáltatunk. Így 84 %-os hozammal 68,4 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga kristályok formájában.

MS m/e (FAB): 302 (MH^+)

Olvadáspont: 162-165 °C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 3,55 (1H, dd, J = 4,8, 15,0 Hz), 3,72 (1H, dd, J = 11,6, 15,0 Hz), 5,21 (1H, dd, J = 4,8, 11,6 Hz), 6,91-6,93 (1H, m), 6,97 (1H, m, mint széles s), 7,18 (1H, dd, J = 3,2, 4,8 Hz), 7,69-7,72 (2H, m), 7,78-7,81 (2H, m).

B-5. Szintézis példa

N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-3-(3-tienil)-propanoil]-6-hidroxi-norleucin-etil-észter [(21) képletű vegyület] előállítás

23,0 g, 108,7 mmól 6-hidroxi-DL-norleucin-etil-észter-hidrogén-kloridot és 32,74 g, 108,7 mmól, a B-4. szintézis példa szerint előállított vegyületet a B-2. szintézis példában leírt módon reagáltatunk. Így 52 %-os hozammal 25,9 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga kristályok formájában.

MS m/e (FAB): 458 (MH⁺)

Olvadáspont: 80-85 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 1,23-1,30 (3H, m), 1,31-1,96 (6H, m), 3,54-3,67 (4H, m), 4,09-4,24 (2H, m), 4,58-4,68 (1H, m), 5,11-5,17 (1H, m), 6,68-6,77 (össz 1H, mind széles d), 6,93-7,01 (2H, m), 7,17-7,22 (1H, m), 7,70-7,74 (2H, m), 7,79-7,84 (2H, m).

B-6. Szintézis példa

Etil-5-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-6-oxo-4,5,6,8,9,10,11,11a-oktahidropirido[1,2-a]tieno[2,3-c]azepin-8-karboxilát [(22) képletű vegyület] előállítás

2 g, 4,36 mmól, a B-5. szintézis példa szerint nyert vegyületet a B-3. szintézis példában leírt módon reagáltatunk. Így 67 %-os hozammal 1,25 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában a két diasztereomer elegyeként.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 0,92 és 1,25 (össz 3H, mind t, mind J = 7,2 Hz), 1,65-2,50 (6H, m), 3,20 és 3,30 (össz 1H, mind ddd, mind J = 1,6, 4,0, 16,8 Hz), 3,76-7,23 (össz 2H, m), 4,28-4,45 (össz 1H, m), d 5,30 (össz 1H, mind m), 5,54-5,61

(Össz 1H, m), 5,83 és 6,03 (Össz 1H, mind dd, mind $J = 4,0, 13,6$ Hz, $J = 4,0, 14,0$ Hz), 6,84 és 6,87 (Össz 1H, mind d, mind $J = 5,2$ Hz és $J = 5,6$ Hz), 7,13-7,16 (Össz 1H, m), 7,72-7,75 (2H, m), 7,85-7,90 (2H, m).

C-1. Szintézis példa

(2R,3S)-2-Bróm-3-metil-pentánsav [(23) képletű vegyület]

előállítás

1,50 g, 11,43 mmól D-allo-izoleucin-[(2R,3S)-2-amino-3--metil-pentánsav]-at 12,7 ml 47 %-os vizes hidrogén-bromid oldat és 12,7 ml víz elegyében oldunk, és 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz 1,20 g nátrium-nitrit 3,0 ml vízben készült oldatát csepegtetjük olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne haladja meg az 5 °C értéket. Ezután az elegyet 30 percig 0 °C hőmérsékleten, majd 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A felesleges salétromsav gázt vákuumban lepároljuk, majd az elegyet éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Így 95 %-os hozammal 2,11 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,29$ (1H, d, $J = 7$ Hz), 2,01 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,33 (1H, m), 1,08 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,95 (3H, t, $J = 7$ Hz).

C-2. Szintézis példa

(2R,3S)-2-Acetil-tio-3-metil-pentánsav [(24) képletű vegyület] előállítás

2,11 g, 10,8 mmól, a C-1. szintézis példa szerint előállított (2R,3S)-2-bróm-3-metil-pentánsavat 43 ml acetonitrilben oldunk, majd 0 °C hőmérsékleten 1,42 g kálium-tioacetátot adunk

hozzá. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig, majd szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük, ezután az oldhatatlan anyagot kiszűrjük belőle, és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz étert, és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist 2 n vizes hidrogén-karbonát-oldattal alacsony hőmérsékleten megsavanyítjuk, majd éterrel extraháljuk. Az éteres fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Így 82 %-os hozammal 1,68 g cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,21 (1H, d, J = 7 Hz), 2,39 (3H, s), 2,02 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,22 (1H, m), 1,03 (3H, d, J = 7 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz).

C-3. Szintézis példa

α -(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il-(1,1'-bifenil)-4-propionsav [(25) képletű vegyület] előállítás

43,70 g, 181,3 mmól α -amino-(1,1'-bifenil)-4-propionsavat és 26,8 g, 181,3 mmól vízmentes fumársavat 100 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk, majd a szuszpenziót 2,5 órán át 120 °C hőmérsékleten tartjuk. Az így kapott átlátszó oldatot 1,2 liter jeges vízbe öntjük, majd erősen keverjük. Így fehér kristályok válnak ki, a kristályokat kiszűrjük, vízzel és hexánnal mossuk, meleg levegővel szárítjuk. Így 73 %-os hozammal 65,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,83 (4H, s), 7,58 (2H, d, J = 8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40 (2H, t, J = 8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8 Hz), 5,16 (1H, dd).

C-4. Szintézis példa

(S)-N-[α -(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-6-hidroxi-norleucin-metil-észter [(26) képletű vegyület] előállítása

28,53 g, 76,90 mmól, a C-3. szintézis példa szerint előállított α -(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionsavat és 19,10 g, 96,70 mmól (S)-6-hidroxi-norleucin-metil-észter-hidrogén-kloridot 600 ml diklór-metánban elegyítünk, és az oldathoz 42,47 ml N-metil-morfolint adunk. Az elegyből homogén oldatot készítünk, majd 1-hidroxi-benzotriazol-hidrátot és 28,92 g, 150,87 mmól 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrogén-kloridot adunk hozzá 0 °C hőmérsékleten. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig, majd szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük, ezután 2 n vizes hidrogén-klorid-oldattal, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A diklór-metános fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként kloroform és metanol 99:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 63 %-os hozammal 24,80 g cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,79 (2H, m), 7,69 (2H, m), 7,52-7,22 (9H, m), 6,77 és 6,68 (össz 1H, mind széles d, J = 8 Hz), 5,19 (1H, m), 4,63 (1H, m), 3,72 és 3,71 (össz 3H, mind s), 3,68-3,52 (4H, m), 1,97-1,30 (6H, m).

C-5. Szintézis példa

(S)-N-[α -(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-6-oxo-norleucin-metil-észter [(27) ké-

letű vegyület] előállítása

9,82 ml, 115,35 mmól oxalil-klorid 330 ml diklór-metánban készült oldatát -70 °C hőmérsékletre hűtjük, és lassan, 15 perc alatt hozzácepegtetjük 8,18 ml, 115,35 mmól dimetil-szulfoxid 70 ml diklór-metánban készült oldatát. A reakcióelegyet -70 °C hőmérsékleten 15 percig keverjük, majd lassan, mintegy 40 perc alatt -70 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten hozzácepegtetjük 24,80 g, 48,20 mmól, a C-4. szintézis példa szerint előállított (S)-N-[α -(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-6-hidroxi-norleucin-metil-észter 130 ml diklór-metánban készült oldatát. Az elegyet -70 °C hőmérsékleten 20 percig keverjük, majd 20 perc alatt lassan hozzácepegtetünk 52,66 ml trietil-amint. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten hozzácepegtetjük 70,18 g kálium-peroxi-monoszulfát (OXONE^R) 830 ml vízben készült oldatát, majd az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így a cím szerinti vegyületet barna olaj formájában nyerjük. Ezt az aldehidet tisztítás nélkül használjuk fel a következő, a C-6. szintézis példában bemutatott reakcióban.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,71 és 9,70 (össz 1H, m), 7,78 (2H, m), 7,68 (2H, m), 7,50-7,20 (9H, m), 6,82 és 6,78 (össz 1H, mind széles d, J = 8 Hz), 5,20 (1H, m), 4,61 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,75-3,52 (4H, m), 2,50-1,30 (össz 6H, m).

C-6. Szintézis példa

Metil-(S)-1-[α -(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridindi-

karboxilát [(28) képletű vegyület] előállítása

48,2 mmól, a C-5. szintézis példa szerint előállított (S)-N-[α -(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-6-oxo-norleucin-metil-észter nyerstermékhez 0 °C hőmérsékleten egyszerre hozzáadunk 60 ml trifluor-ecetsavat. Az így kapott oldatot szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd bepároljuk, és a visszamaradó olajat benzollal azeotróp desztillálásnak tesszük ki. A visszamaradó barna olajos anyagot diklór-metán és víz között megosztjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A diklór-metános fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó olajat szilikagél oszlopon kromatografáljuk, elensként diklór-metánt alkalmazunk. Így 37 %-os hozammal (a C-4. szintézis példától számítva) 8,70 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,84-7,74 (2H, m), 7,69 (2H, m), 7,53-7,20 (9H, m), 6,73 és 6,51 (össz 1H, mind széles d), J = 8 Hz), 5,52 és 5,42 (össz 1H, mind dd, J = 12,7 Hz), 5,29 és 5,24 (össz 1H, mind d-szerű), 5,03 és 4,88 (össz 1H, mind m), 3,87-3,47 (2H, m), 3,75 és 3,65 (össz 3H, mind s), 2,39 (1H, m), 2,10-1,75 (3H, m).

C-7. Szintézis példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-karbonsav [(29) képletű vegyület] előállítása

8,70 g, 17,61 mmól, a C-6. szintézis példa szerint előállított 1:1 arányú diasztereomer elegy metil-(S)-1-[α -(1,3-

-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridinkarboxilát 58 ml diklór-metánban készült oldatát 10,82 ml, 2 mmól trifluor-metánszulfonsav és 2,75 ml, 19,51 mmól trifluor-ecetsavanhidrid kevert oldatába csepegtetjük 0 °C hőmérsékleten. Az elegyet nitrogéngáz atmoszférában szobahőmérsékleten 30 órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük, ezután etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A visszamaradó amorf anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 42 %-os hozammal 1,80 g cím szerinti vegyületet nyerünk amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,78 (2H, dd, J = 8,4 Hz), 7,66 (2H, dd, J = 8,4 Hz), 7,49 (2H, dd, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2 Hz), 7,37 (3H, m), 7,28 (1H, tt, J = 7,2 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8 Hz), 5,78 (1H, dd, J = 10,6 Hz), 5,30 (1H, t, J = 6 Hz), 5,14 (1H, dd, J = 8,4 Hz), 4,05 (1H, dd, J = 16,10 Hz), 3,44 (1H, dd, J = 16,6 Hz), 2,52-2,32 (2H, m), 2,10-1,97 (2H, m), 1,88-1,66 (2H, m).

C-8. Szintézis példa

Difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(30) képletű vegyület] előállítás

1,80 g, 375 mmól, a C-7. szintézis példa szerint előállított {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-

[2]benzazepin-4-karbonsav 40 ml dimetil-formamidban készült oldatához 1,34 g, 4,21 mmól cézium-karbonátot adunk. A kapott elegyet 30 percig keverjük, majd 1,30 g, 5,25 mmól promodifenil-metánt adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Ezután etil-acetát és víz között megosztjuk, az etil-acetátos fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó amorf anyagot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluensként kloroform és hexán 4:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 84 %-os hozammal 2,03 g cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,85 (2H, széles s), 7,69 (2H, dd, J = 8,4 Hz), 7,44-6,98 (7H, m), 6,58 (1H, d, J = 8 Hz), 6,18 (1H, s), 6,03 (1H, dd, J = 10,6 Hz), 5,42 (1H, t, J = 6 Hz), 5,14 (1H, dd, J = 8,4 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 16,10 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 16,6 Hz), 2,37 (2H, m), 2,05 (1H, m), 1,80-1,63 (3H, m).

C-9. Szintézis példa

Difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-amino-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(31) képletű vegyület] előállítás

2,03 g, 314 mmól, a C-8. szintézis példa szerint előállított difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot 40 ml metanol és 20 ml tetrahidrofurán elegyében oldunk. Az elegyhez 0,34 ml, 7,10 mmól hidrazin-monohidrátot adunk, majd visszafolyatós hűtő alatt 3 órán át melegítjük. Ezután az elegyet bepároljuk, a

viisszamaradó anyagot diklór-metánban oldjuk, és az oldhatatlan maradékot kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk, a ragadós maradékot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként kloroform, metanol és vizes ammónia 98:2:0,2 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 74 %-os hozammal 1,20 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,40 (4H, m), 7,31 (1H, tt, J = 7,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 6,99 (2H, dd, J = 8,4 Hz), 6,87 (2H, dd, J = 8,2 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8 Hz), 6,20 (1H, s), 5,42-5,33 (2H, m), 4,53 (1H, dd, J = 10,6 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 16,6 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 16,10 Hz), 2,40 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,85-1,58 (3H, m).

C-10. Szintézis példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-9-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-karbonsav és {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-11-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav előállítása

8,30 g, 20,5 mmól {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat 110 ml metilén-kloridban oldunk, majd az oldatot -60 °C hőmérsékletre hűtjük. Ebbe az oldatba belecsepegtetjük 148 ml, 74 mmól 0,5 mól/l-es szulfolános nitrónium-tetrafluoroborát 90 ml metilén-kloridban készült oldatát. Ezt követően az elegyet lassan, 10 óra alatt 2 °C hőmérsékletre melegítjük, és 2 °C hőmérsékleten 5 órán át keverjük. Ezt követően 500 ml metilén-klorid és 1200 ml víz között megosztjuk, a szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-

rium-kloriddal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert vákuumban lepároljuk, a visszamaradó anyagot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluensként etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegye és 5 % ecetsavat tartalmazó etil-acetát közötti gradienst alkalmazunk. Így a cím szerinti vegyületek elegyét nyerjük.

C-11. Szintézis példa

Metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-9-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát és metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-11-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát előállítás

5,47 g, 12,2 mmól, a C-10. szintézis példa szerint előállított $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-9-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav és $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-11-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav elegyét 80 ml dimetil-formamidban oldjuk. Az oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 4,76 g, 14,6 mmól cézium-karbonátot. A kapott elegyet nitrogéngáz atmoszférában 30 percig keverjük, majd 2,42 g, 17,0 mmól metil-jodidot adunk hozzá. A kapott elegyet 11 órán át keverjük, majd az oldatot 300 ml víz és 250 ml etil-acetát között osztjuk meg. Ezután a szerves fázist elkülönítjük, telített vizes nátrium-kloriddal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban bepároljuk. A bepárlás befejezése után a visszamaradó anyagot flash-kromatográfiás

eljárással szilikagélen tisztítjuk és választjuk el, eluensként etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 29 %-os hozammal 1,62 g cím szerinti vegyületet nyerünk, amelyben a nitrocsoport 11-helyzetű és 31 %-os hozammal 1,78 g cím szerinti vegyületet nyerünk, amelyben a nitrocsoport 9-helyzetű.

C-12. Szintézis példa

Metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-11-amino-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(32) képletű vegyület] előállítás

1,62 g, 32,5 mmól, a C-11. szintézis példa szerint előállított {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-11-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot 5 ml ecetsavban és 60 ml dimetil-formamidban oldunk. Az oldathoz 230 g 10 % széntartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, majd szobahőmérsékleten 2 órán át rázzuk. Ezután az oldathoz 150 ml metanolt adunk, és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így 1,50 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 1,70-2,45 (6H, m), 3,20 (3H, s), 3,30 (1H, dd, J = 16,6, 6,7 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 16,6, 12,1 Hz), 5,19 (1H, m), 5,34 (1H, m), 5,98 (1H, dd, J = 12,1, 6,7 Hz), 6,56 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70-7,90 (4H, m).

C-13. Szintézis példa

Metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(33) képletű

vegyület] előállítása

1,50 g, 3,5 mmól, a C-12. szintézis példa szerint előállított metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-11-amino-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot 50 ml metilén-kloridban oldunk. Az oldathoz 3 ml piridint és 440 mg, 3,8 mmól metánszulfonil-kloridot adunk jéghűtés mellett. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában 2 órán át keverjük, majd 100 ml 1 n vizes hidrogén-kloridot adunk a kevert oldathoz jéghűtés mellett, és metilén-kloriddal extraháljuk. Az oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként metilén-klorid és etil-acetát 3:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 64 %-os hozammal 1,14 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 1,60-2,46 (6H, m), 3,00 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,42 (1H, dd, J = 17,1, 7,0 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 17,1, 11,9 Hz), 5,21 (1H, m), 5,44 (1H, m), 6,04 (1H, dd, J = 11,9, 7,0 Hz), 6,65 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,74-7,90 (4H, m).

C-14. Szintézis példa

Metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-amino-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karboxilát [(34) képletű vegyület] előállítása

1,14 g, 2,23 mmól, a C-13. szintézis példa szerint előállított metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-

-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot 49 ml metanolban oldunk. Az oldathoz 123 mg, 2,46 mól hidrazin-hidrátot adunk, majd az elegyet argongáz atmoszférában szobahőmérsékleten 66 órán át keverjük. Az oldatot ezután vákuumban bepároljuk, majd a visszamaradó anyaghoz metilén-kloridot adunk. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, és a szűrlethez etil-acetátot adunk. Így 59 %-os hozammal 0,50 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, Me_4Si): δ = 1,60-2,45 (6H, m), 2,87 (1H, dd, J = 17,6, 12,7 Hz), 2,94 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,40 (1H, dd, J = 17,6, 6,0 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 12,7, 6,0 Hz), 5,30 (1H, m), 5,43 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,16 (1H, m d, J = 2,4 Hz).

D-1. Szintézis példa

{4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-7-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-9-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav és {4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-11-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav előállítása

8,30 g, 20,5 mmól {4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat 110 ml metilén-kloridban oldunk, majd az oldatot -60 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az oldathoz 148 ml, 74 mmól 0,5 mól/l-es szulfolános nitrónium-tetrafluoroborát 90 ml metilén-kloridban készült oldatát csepegtetjük. Ezután az elegyet lassan, 10 óra alatt 2 °C hőmérsékletre melegítjük, és 2 °C hőmérsékleten 5 órán át keverjük. Az elegyet ezután 500 ml metilén-klorid és 1200 ml víz között

megosztjuk, a szerves fázist elkülönítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluensként etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegye és 5 % ecetsavat tartalmazó etil-acetát közötti gradienst alkalmazunk. Így a cím szerinti vegyületek elegyét nyerjük.

D-2. Szintézis példa

Metil-{4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-7-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroizoin-dol-2-il)-9-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karboxilát és metil-{4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-11-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát előállítás

5,47 g, 12,2 mmól, a D-1. szintézis példa szerint előállított {4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-7-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-9-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karbonsav és {4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-7-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-11-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav elegyét 80 ml dimetil-formamidban oldjuk. Az oldathoz 4,76 g, 14,6 mmól cézium-karbonátot adunk szobahőmérsékleten. A kapott elegyet nitrogéngáz atmoszférában 30 percig keverjük, majd 2,42 g, 17,0 mmól metil-jodidot adunk hozzá. A kapott elegyet 11 órán át keverjük, majd 300 ml víz és 2 x 250 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A lepárlás befejezése után a

visszamaradó anyagot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluensként etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 29 %-os hozammal 1,62 g cím szerinti 11-nitro-vegyületet és 31 %-os hozammal 1,78 g 9-nitro-vegyületet nyerünk.

D-3. Szintézis példa

Metil-{4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-11-amino-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoidol-2-il)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karboxilát [(35) képletű vegyület] előállítása

1,62 g, 3,5 mmól, a D-2. szintézis példa szerint előállított metil-{4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-7-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroizoidol-2-il)-11-nitro-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot 5 ml ecetsavban és 60 ml dimetil-formamidban oldunk. Az oldathoz 230 mg 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, majd szobahőmérsékleten 2 órán át rázzuk. Ezután az oldathoz 150 ml metanolt adunk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 1,50 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 1,70-2,45 (6H, m), 3,20 (3H, s), 3,30 (1H, dd, J = 16,6, 6,7 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 16,6, 12,1 Hz), 5,19 (1H, m), 5,34 (1H, m), 5,98 (1H, dd, J = 12,1, 6,7 Hz), 6,56 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70-7,90 (4H, m).

E-1. Szintézis példa

α -(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoidol-2-il-(1,1'-bifenil)-4-propionsav [(36) képletű vegyület] előállítása

43,70 g, 181,3 mmól α -amino-(1,1'-bifenil)-4-propionsavat

és 26,80 g, 181,3 mmól vízmentes fumársavat 100 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk, és a szuszpenziót 2,5 órán át 120 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az így kapott átlátszó oldatot 1,2 liter vízbe öntjük, majd erősen keverjük. A kicsapódó fehér kristályokat kiszűrjük, vízzel és hexánnal mossuk, meleg levegővel szárítjuk. Így 73 %-os hozammal 65,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,83 (4H, s), 7,58 (2H, d, J = 8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40 (2H, t, J = 8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8 Hz), 5,16 (1H, dd).

E-2. Szintézis példa

(S)-N-[α -(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-6-hidroxi-norleucin-metil-észter [(37) képletű vegyület] előállítás

28,53 g, 76,90 mmól, az E-1. szintézis példa szerint előállított α -(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionsav és 19,10 g, 96,70 mmól (S)-6-hidroxi-norleucin-metil-észter-hidrogén-klorid 600 ml diklór-metánban készült oldatához keverés közben hozzáadunk 42,47 ml N-metil-morfolint (NMM). Homogén oldat nyerése után 1-hidroxi-benzotriazolt (HOBT) és 28,92 g, 150,87 mmól 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrogén-kloridot (DEC) adunk hozzá 0 °C hőmérsékleten. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, 2 n vizes hidrogén-klorid-oldattal, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A diklór-metános fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A visszamaradó olajat szilikagél oszlopon kroma-

tografálással tisztítjuk. Eluensként kloroform és metanol 99:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 63 %-os hozammal 24,80 g cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,79 (2H, m), 7,69 (2H, m), 7,52-7,22 (9H, m), 6,77 és 6,68 (össz 1H, mind széles d, J = 8 Hz), 5,19 (1H, m), 4,63 (1H, m), 3,72 és 3,71 (össz 3H, mind s), 3,68-3,52 (4H, m), 1,97-1,30 (6H, m).

E-3. Szintézis példa

(S)-N-[α -(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-6-oxo-norleucin-metil-észter [(38) képletű vegyület] előállítása

9,82 ml, 115,35 mmól oxalil-klorid 330 ml diklór-metánban készült oldatát -70°C hőmérsékletre hűtjük, és lassan, 15 perc alatt hozzácsepegtetjük 8,18 ml, 115,35 mmól dimetil-szulfoxid 70 ml diklór-metánban készült oldatát. Az elegyet -70°C hőmérsékleten 15 percig keverjük, majd 24,80 g, 48,20 mmól, az E-2 szintézis példa szerint előállított (S)-N-[α -(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-6-hidroxi-norleucin-metil-észter 130 ml diklór-metánban készült oldatát csepegtetjük hozzá lassan, mintegy 40 perc alatt -70 és -60°C közötti hőmérsékleten. Az elegyet -70°C hőmérsékleten még 20 percig keverjük, majd 20 perc alatt 52,66 ml trietil-amint csepegtetünk hozzá. Az elegyet 0°C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 0 és 5°C közötti hőmérsékleten 70,18 g kálium-peroxi-monoszulfát (OXONER) 830 ml vízben készült oldatát csepegtetjük hozzá, ezután az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és

bepároljuk. Így a cím szerinti vegyületet barna olaj formájában nyerjük. Ezt az aldehidet tisztítás nélkül használjuk fel a következő, az E-4. szintézis példa szerinti eljárásban.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9,71 és 9,70 (össz 1H, m), 7,78 (2H, m), 7,68 (2H, m), 7,50-7,20 (9H, m), 6,82 és 6,78 (össz 1H, mind széles d, J = 8 Hz), 5,20 (1H, m), 4,61 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,75-3,52 (4H, m), 2,50-1,30 (össz 6H, m).

E-4. Szintézis példa

**Metil-(S)-1-[α -(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-
-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridin-
karboxilát [(39) képletű vegyület] előállítás**

48,2 mól, az E-3. szintézis példa szerint előállított (S)-N-[α -(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-6-oxo-norleucin-metil-észter nyerstermékhez egyszerre hozzáadunk 0 °C hőmérsékleten 60 ml trifluor-ecet-savat. A kapott oldatot szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd bepároljuk, és a visszamaradó olajat benzollal azeotróp desztillálásnak tesszük ki. A barna olajos maradékot diklór-metán és víz között megosztjuk, majd a diklór-metános fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A diklór-metános fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó olajat szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként diklór-metánt alkalmazunk. Így 37 %-os hozammal (az E-2. szintézis példától számolva) 8,70 g szintelen, amorf terméket nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,84-7,74 (2H, m), 7,69 (2H, m), 7,53-7,20 (9H, m), 6,73 és 6,51 (össz 1H, mind széles d, J =

8 Hz), 5,52 és 5,42 (össz 1H, mind dd, $J = 12, 7$ Hz), 5,29 és 5,24 (össz 1H, mind dt-szerű), 5,03 és 4,88 (össz 1H, m), 3,87-3,47 (2H, m), 3,75 és 3,65 (össz 3H, mind s), 2,39 (1H, m), 2,10-1,75 (3H, m).

E-5. Szintézis példa

{4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-7-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]-benzazepin-4-karbonsav [(40) képletű vegyület] előállítása

8,70 g, 17,61 mmól, az E-4. szintézis példa szerint előállított (S)-1-[α -(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-(1,1'-bifenil)-4-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridinkarboxilát 1:1 arányú diasztereomer elegyet 0 °C hőmérsékleten hozzá-csepegtetünk 10,82 ml, 122 mmól trifluor-metánszulfonsav és 2,75 ml, 19,51 mmól trifluor-ecetsav tartalmú oldathoz. Az elegyet nirogéngáz atmoszférában szobahőmérsékleten 30 órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A kapott elegyet etil--acetáttal extraháljuk, az etil-acetátos fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó amorf anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 99:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 42 %-os hozammal 1,80 g cím szerinti vegyületet nyerünk amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,78$ (2H, dd, $J = 8, 4$ Hz), 7,66 (2H, dd, $J = 8, 4$ Hz), 7,49 (2H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,37 (3H, m), 7,28 (1H, tt, $J = 7, 2$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,78 (1H, dd, $J = 10, 6$ Hz), 5,30 (1H, t, $J = 6$ Hz), 5,14 (1H, dd, $J = 8, 4$ Hz), 4,05 (1H, dd, $J = 16, 10$ Hz), 3,44 (1H, dd, $J = 16, 6$ Hz), 2,52-2,32 (2H, m), 2,10-

1,97 (2H, m), 1,88-1,66 (2H, m).

E-6. Szintézis példa

Difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*)-12b\beta]\}$ -7-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karboxilát [(41) képletű vegyület] előállítás

1,80 g, 375 mmól, az E-5. szintézis példa szerint előállított $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*)-12b\beta]\}$ -7-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-il)-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karbonsav 40 ml DMF-ban készült oldatához 1,34 g, 4,21 mmól cézium-karbonátot adunk, és az elegyet 30 percig keverjük. Ezután az elegyhez 1,30 g, 5,25 mmól bróm-difenil-metánt adunk, és szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. A kapott elegyet etil-acetát és víz között megosztjuk, az etil-acetátos fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó amorf anyagot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként kloroform és hexán 4:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 84 %-os hozammal 2,03 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,85 (2H, széles s), 7,69 (2H, dd, J = 8, 4 Hz), 7,44-6,98 (7H, m), 6,58 (1H, d, J = 8 Hz), 6,18 (1H, s), 6,03 (1H, dd, J = 10, 6 Hz), 5,42 (1H, t, J = 6 Hz), 5,14 (1H, dsd, J = 8, 4 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 16, 10 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 2,37 (2H, m), 2,05 (1H, m), 1,80-1,63 (3H, m).

F-1. Szintézis példa

4 Difenil-metil-3-(4-fluor-fenil)-laktát [(42) képletű vegyület] előállítása

4,99 g, 27,2 mmól 4-fluor-fenil-alaninhoz 123 ml, 0,5 n vizes hidrogén-klorid-oldatot adunk. A kapott elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és jég-hűtés mellett néhány részletben, 1 óra alatt, erős keverés mellett hozzáadunk 5,6 g, 36,2 mmól ezüst-nitritet. 6 óra múlva a kapott elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 1 napig tovább keverjük. A kicsapódott ezüst-kloridot kiszűrjük, a szűrletet 4 x 200 ml dietil-éterrel extraháljuk, a dietil-éteres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 4,69 g 3-(4-fluor-fenil)-tejsav nyersterméket nyerünk. Ezt a nyers-terméket teljes egészében 80 ml száraz dimetil-formamidban oldjuk, és 8,58 g, 26,3 mmól cézium-karbonátot adunk hozzá. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 40 percig keverjük, majd 11,8 g, 47,8 mmól bróm-difenil-metánt adunk hozzá. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 napig keverjük, majd 300 ml vizet adunk hozzá, és a kapott elegyet 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az elegyet szűrjük, vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó 13,4 g anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként hexán és etil-acetát 90:10 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 44 %-os hozammal 4,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, kristályos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,74 (1H, d, J = 6,2 Hz), 2,98

(1H, dd, $J = 6,2, 14,1$ Hz), 3,13 (1H, dd, $J = 4,8, 14,1$ Hz), 4,55 (1H, q, $J = 5,4$ Hz), 6,85 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 6,94 (1H, s), 6,99 (2H, dd, $J = 5,6, 8,4$ Hz), 7,28-7,38 (10H, m).

MS m/e (FAB): 373 (MNa^+)

Olvadáspont: 52-54 °C.

F-2. Szintézis példa

Difenil-metil-2-acetil-tio-3-(4-fluor-fenil)-propionát

[(43) képletű vegyület] előállítás

3,99 g, 15,2 mmól trifenil-foszfint 78 ml száraz tetrahidrofuranban oldunk, majd jég-hűtés mellett 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután keverés mellett 2,99 ml, 15,2 mmól diizopropil-azo-dikarboxilátot (DIAD) csepegtetünk hozzá. 30 perc múlva az elegyhez hozzácsepegtetjük 4,0 g, 11,4 mmól, az F-1 szintézis példa szerint nyert difenil-metil-3-(4-fluor-fenil)-laktát és 1,25 ml, 17,6 mmól tioecetsav elegyének 45 ml száraz tetrahidrofuranban készült oldatát. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 3 órán át reagáltatjuk, majd a jégfürdőt eltávolítjuk, az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és ezen a hőmérsékleten éjszaka át reagálni hagyjuk. Ezután az elegyet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 6:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 4,7 g nyersterméket nyerünk, a kapott nyersterméket diizopropil-éterből és hexánból (20 ml - 30 ml) átkristályosítjuk. A kicsapódott szilárd anyagot kicsapjuk, a szűrletet vákuumban bepároljuk, így 76 %-os hozammal 3,54 g cím szerinti vegyületet nyerünk olajos termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,33$ (3H, s), 3,01 (1H, dd, $J = 6,6, 14,0$ Hz), 3,19 (1H, dd, $J = 8,8, 14,0$ Hz), 4,52 (1H, t, J

= 8,2 Hz), 6,81 (1H, s), 6,85 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,05 (2H, dd, J = 5,8, 7,8 Hz), 7,14-7,17 (2H, m), 7,26-7,36 (8H, m).

F-3. Szintézis példa

2-Acetil-tio-3-(4-fluor-fenil)-propionsav [(44) képletű vegyület] előállítás

3,38 g, 8,27 mmól difenil-metil-2-acetil-tio-3-(4-fluor-fenil)-propionátot 9,0 ml anizolban oldunk, majd -10 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldatba 51,0 ml trifluor-ecetsavat csepegtetünk. Ezután az oldatot 0 °C hőmérsékletre melegítjük, majd 1 óra elteltével vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz 80 ml dietil-étert adunk, és a kapott oldatot 2 x 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A kapott lúgos vizes oldathoz 2 n vizes hidrogén-klorid-oldatot adunk, míg az oldat savassá válik. Ezt követően az oldatot 3 x 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Ezt követően az elegyet szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. Így 98 %-os hozammal 1,96 g cím szerinti terméket nyerünk színtelen kristályok formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,35 (3H, s), 3,00 (1H, dd, J = 7,4, 14,2 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 7,8, 14,2 Hz), 4,40 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,99 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, dd, J = 5,6, 8,4 Hz).

MS m/e (FAB): 243 (MH⁺)

Olvadáspont: 44-46 °C.

F-4 - F-6. Szintézis példák

Az F-1. - F-3. szintézis példák szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

F-4. Szintézis példa

(S)-2-Acetil-tio-3-fenil-propionsav [(45) képletű vegyület] előállítása

Kiindulási anyagként D-fenil-alanint alkalmazva a cím szerinti vegyületet állítjuk elő az F-1. - F-3. szintézis példák szerinti eljárással.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,34 (3H, s), 3,02 (1H, dd, J = 7,6, 14,0 Hz), 3,30 (1H, dd, J = 7,6, 14,0 Hz), 4,44 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,21-7,33 (5H, m).

MS m/e (FAB): 225 (MH^+)

Olvadáspont: 59-61 °C.

F-5. Szintézis példa

2-Acetil-tio-3-(1,4-bifenil)-propionsav [(46) képletű vegyület] előállítása

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,36 (3H, s), 3,07 (1H, dd, J = 7,6, 14,4 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 7,6, 14,4 Hz), 4,48 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,29-7,59 (9H, m).

MS m/e (FAB): 301 (MH^+)

Olvadáspont: 122-123 °C.

F-6. Szintézis példa

(S)-2-Acetil-tio-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav [(47) képletű vegyület] előállítása

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,34 (3H, s), 2,97 (1H, dd, J = 7,6, 14,4 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 7,6, 14,4 Hz), 3,79 (3H, s), 4,39 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,81-6,86 (2H, m), 7,12-7,17 (2H, m).

MS m/e (FAB): 255 (MH^+)

Olvadáspont: 95-98 °C.

A-1. Példa

3-Amino-1-etoxi-karbonil-metil-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(48) képletű vegyület] előállítása

0,785 g, 2,15 mmól, az A-7. szintézis példa szerint előállított 3-azido-1-etoxi-karbonil-metil-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on, 0,05 g 10 % fémtartalmú szén-hordozós palládiumkatalizátor és 20 ml etanol elegyét szobahőmérsékleten, 392 kPa nyomáson 1 órán át katalitikusan hidrogénezzük. Ezután a katalizátort az elegyből kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Így 100 %-os hozammal 0,73 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga, olajos termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,56-7,35 (6H, m), 7,33 (1H, d, J = 2 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8 Hz), 4,69 (1H, d, J = 17 Hz), 4,51 (1H, d, J = 17 Hz), 4,21 (2H, dq, J = 7,1 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 11,8 Hz), 3,28 (1H, dt, J = 13,8 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 14,7 Hz), 2,46 (1H, m), 1,96 (1H, m).

A-2. Példa

3-[(S)-Acetil-tio-3-fenil-propionil-amino]-1-etoxi-karbonil-metil-8-fenil-1H-[1]benzazepin-2-on [(49) képletű vegyület] előállítása

341 mg, 1 mmól, az A-1. példa szerint előállított 3-amino-1-etoxi-karbonil-metil-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on és 247 mg, 1,1 mmól (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav 20 ml diklór-metánban készült oldatához 300 mg, 1,21 mmól EEDQ-t adunk, és a kapott oldatot éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet ezután 1 n hidrogén-kloriddal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk róla. A



viisszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 15:1 és 3:1 között változó térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 72 %-os hozammal 329 mg cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,55-7,15 (13H, m), 7,04 és 6,88 (össz 1H, mind széles), 4,82 és 4,78 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 4,50 (1H, m), 4,39 és 4,34 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 4,27-4,12 (3H, m), 3,42-3,22 (2H, m), 2,94 (1H, m), 2,77-2,49 (2H, m), 2,34 és 2,33 (össz 3H, mind s), 1,24 (3H, q, J = 7 Hz).

A-3. Példa

1-Karboxi-metil-3-[(S)-2-merkaptó-3-fenil-propionil-amino]-8-fenil-1H-[1]benzazepin-2-on [(50) képletű vegyület] előállítása

358 mg, 0,657 mmól, az A-2. példa szerint előállított 3-[(S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionil-amino]-1-etoxi-karbonil-metil-8-fenil-1H-[1]benzazepin-2-on és 10 ml gáztalanított etanol elegyéhez 3,3 ml gáztalanított 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk keverés mellett, 0 °C hőmérsékleten hőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd lehűtjük, és 1 n hidrogén-kloriddal megsavanyítjuk, majd vizet adunk hozzá. A kicsapódó fehér kristályokat kiszűrjük, vízzel és n-hexánnal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így 86 %-os hozammal 267 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,54-7,14 (13H, m), 4,74 és 4,73 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 4,54 (1H, m), 4,47 és 4,45 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 3,56 és 3,42 (össz 1H, mind m), 3,3-3,16 (2H, m), 3,06 (1H, dd, J = 14,7 Hz), 2,98 (1H, dd, J =

14,7 Hz), 2,74-2,52 (2H, m), 2,08 és 1,97 (össz 1H, mind d, J = 9 Hz).

A-4. Példa

3-[(S)-Acetil-tio-3-metil-butiril-amino]-1-etoxi-karbonil-metil-8-fenil-1H-[1]benzazepin-2-on [(51) képletű vegyület] előállítása

352 mg, 1,04 mmól, az A-1. példa szerint előállított 3-amino-1-etoxi-karbonil-metil-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-ont és 202 mg, 1,14 mmól (S)-2-acetil-tio-3-metil-vaajsavat az A-2. példában leírt módon reagáltatunk. Így 77 %-os hozammal 396 mg cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,55-7,29 (8H, m), 7,10 és 7,03 (össz 1H, mind széles d, J = 7 Hz), 4,86 és 4,83 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 4,61-4,54 (1H, m), 4,39 és 4,37 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 4,24-4,13 (3H, m), 3,85 és 3,84 (össz 1H, mind d, J = 7 Hz), 3,40 (1H, m), 2,80-2,60 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,26 és 2,95 (össz 1H, mind m), 1,25 (3H, q, J = 7 Hz), 0,99 és 0,96 (össz 6H, mind d, dd, mind J = 7 Hz, J = 7,2 Hz).

A-5. Példa

1-Karboxi-metil-3-[(S)-2-merkaptó-3-metil-butiril-amino]-8-fenil-1H-[1]-benzazepin-2-on [(52) képletű vegyület] előállítása

347 mg, 0,7 mmól, az A-4. példa szerint előállított 3-[(S)-2-acetil-tio-3-metil-butiril-amino]-1-etoxi-karbonil-metil-8-fenil-1H-[1]benzazepin-2-ont az A-3. példában leírt módon hidrolizálunk. Így 81 %-os hozammal 243 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,55-7,29 (8H, m), 4,80 és

4,78 (össz 1H, mind d, $J = 17$ Hz), 4,60 (1H, m), 4,48-4,46 (össz 1H, mind d, $J = 17$ Hz), 3,33 (1H, m), 3,11 (1H, m), 2,78-2,62 (2H, m), 2,18 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,84 és 1,83 (össz 1H, mind d, $J = 9$ Hz), 0,99-0,94 (6H, m).

A-6. Példa

3-[(S)-Acetil-tio-3-fenil-propionil-amino]-1-etoxi-karbonil-metil-1H-[1]benzazepin-2-on [(53) képletű vegyület] előállítása

0,76 g, 2,9 mmól 3-amino-1-etoxi-karbonil-metil-1H-[1]-benzazepin-2-on, 0,65 g, 2,9 mmól (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav és 30 ml tetrahidrofuran elegyéhez 0,61 g, 3,18 mmól DEC-t, 0,35 ml, 3,18 mmól N-metil-morfolint és 0,43 g, 3,18 mmól 1-hidroxi-benzotriazol adunk. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük, majd vizet adunk hozzá, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, 1 n hidrogén-kloriddal, majd vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd a szerves fázist vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként toluol és etil-acetát 7:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 70 %-os hozammal 0,95 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,30-7,08$ (9H, m), 7,04 és 6,88 (össz 1H, mind széles d, $J = 7$ Hz), 4,77 és 4,72 (össz 1H, mind d, $J = 17$ Hz), 4,42 (1H, m), 4,33 és 4,28 (össz 1H, mind d, $J = 17$ Hz), 4,24-4,08 (3H, m), 3,38-3,21 (2H, m), 2,93 (1H, m), 2,75-2,46 (2H, m), 2,33 és 2,32 (össz 3H, mind s), 1,83 és 1,66 (össz 1H, mind m).

A-7. Példa**1-Karboxi-metil-3-[(S)-2-merkaptó-3-fenil-propionil-amino]-1H-[1]benzazepin-2-on [(54) képletű vegyület] előállítása**

0,65 mg, 1,39 mmól, az A-6. példa szerint előállított 3-[(S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionil-amino]-1-etoxi-karbonil-metil-1H-[1]benzazepin-2-on és 10 ml gáztalanított etanol kevert oldatához 7 ml gáztalanított 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk 0 °C hőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában, állandó keverés mellett. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd lehűtjük, és 1 n hidrogén-kloriddal megsavanyítjuk. Ezután az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, a diklór-metános fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd a szerves fázist vákuumban ledesztilláljuk. Így 96 %-os hozammal 0,53 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,31-7,11 (9H, m), 4,68 és 4,65 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 4,51-4,38 (2H, m), 3,55 és 3,42 (össz 1H, mind m), 3,28-3,14 (2H, m), 3,05 és 2,97 (össz 1H, mind dd, J = 14,7 Hz), 2,72-2,48 (2H, m), 2,07 és 1,96 (össz 1H, mind d, J = 9 Hz), 1,88 és 1,64 (össz 1H, mind m).

A-8. Példa**3-[(2S,3S)-2-Acetil-tio-3-metil-valeril-amino]-1-etoxi-karbonil-metil-1H-[1]benzazepin-2-on [(55) képletű vegyület] előállítása**

0,525 g, 2 mmól 3-amino-1-etoxi-karbonil-metil-1H-[1]benzazepin-2-ont és 0,418 g, 2,2 mmól (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-valeriánsavat az A-2. példában leírt módon reagáltatunk.

Így 48 %-os hozammal 0,42 g cím szerinti terméket nyerünk színtelen, amorf formában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,31-7,00 (5H, m), 4,81 és 4,78 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 4,53-4,45 (1H, m), 4,33 és 4,31 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 4,22-4,12 (2H, m), 3,91-3,89 (össz 1H, mind d, J = 7 Hz), 3,44-3,33 (1H, m), 2,78-2,56 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,07-1,87 (2H, m), 1,59-1,50 (1H, m), 1,28-1,22 (3H, m), 0,96 és 0,95 (össz 3H, mind d, J = 7 Hz), 0,85 (össz 3H, mind t, J = 7 Hz).

A-9. Példa

1-Karboxi-metil-3-[(2S,3S)-2-merkaptó-3-metil-valeril-amino]-1H-[1]benzazepin-2-on [(56) képletű vegyület] előállítás

0,385 g, 0,89 mmól, az A-8. példa szerint előállított 3-[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-valeril-amino]-1-etoxi-karbonil-metil-21H-[1]benzazepin-2-on és 15 ml gáztalanított etanol elegyét gáztalanított 1 n hidrogén-kloriddal 0 °C hőmérsékleten, keverés mellett, nitrogéngáz atmoszférában megsavanyítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla a szerves fázist. Így kvantitatív hozammal 0,34 g cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,39-7,14 (5H, m), 4,74 és 4,71 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 4,57-4,50 (1H, m), 4,44 és 4,43 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 3,34-3,10 (2H, m), 2,77-2,58 (2H, m), 2,03-1,87 (2H, m), 1,85 és 1,84 (össz 1H, mind d, J = 9 Hz), 1,64-1,50 (1H, m), 1,22-1,15 (1H, m), 0,95 (3H, d, J = 7

Hz), 0,86 (3H, t, J = 7 Hz).

A-10. Példa

(S)-3-[(2S,3S)-2-Acetil-tio-3-metil-valeril-amino]-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(57) képletű vegyület] előállítása

0,55 g, 2,1 mmól (S)-3-amino-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-ont és 0,434 g, 2,3 mmól (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-valeriánsavat az A-2. példában leírt módon reagáltatunk. Így 67 %-os hozammal 0,614 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,31-7,17 (3H, m), 7,12 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,01 (1H, széles d, J = 7 Hz), 4,78 (1H, d, J = 17 Hz), 4,49 (1H, dt, J = 11,8 Hz), 4,33 (1H, d, J = 17 Hz), 4,24-4,12 (2H, m), 3,89 (1H, d, J = 7 Hz), 3,38 (1H, m), 2,74-2,56 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,04-1,87 (2H, m), 1,56 (1H, m), 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,14 (1H, m), 0,96 (3H, d, J = 7 Hz), 0,86 (3H, t, J = 8 Hz).

A-11. Példa

(S)-3-[(2S,3S)-2-Merkapto-3-metil-valeril-amino]-1-karboxi-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(58) képletű vegyület] előállítása

0,6 g, 1,38 mmól, az A-10. példa szerint előállított (S)-3-[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-valeril-amino]-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-ont az A-9. példában leírt módon hidrolizálunk. Így 97 %-os hozammal 0,49 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,40 (1H, széles d, J = 7 Hz), 7,33-7,14 (4H, m), 4,71 (1H, d, J = 17 Hz), 4,54 (1H, dt, J =

11, 7 Hz), 4,44 (1H, d, J = 17 Hz), 3,29 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 9,7 Hz), 2,74-2,59 (2H, m), 2,04-1,89 (2H, m), 1,84 (1H, d, J = 9 Hz), 1,55 (1H, m), 1,17 (1H, m), 0,95 (3H, d, J = 7 Hz), 0,86 (3H, t, J = 7 Hz).

B-1. Példa

Etil-[5S-(5 α , 8 α (R*), 11 α)]-5-amino-6-oxo-4,5,6,8,9,10,11,11a-oktahidropirido[1,2-a]tieno[3,2-c]azepin-8-karboxilát [(59) képletű vegyület] előállítás

540 mg, 1,23 mmól, a B-3. szintézis példa szerint előállított vegyületet 31 ml etanolban oldunk, és 0,072 ml, 1,48 mmól hidrazin-monohidrárt adunk hozzá. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 hétig keverjük, majd a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és diklór-metánt adunk hozzá. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet ismét bepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként diklór-metán, metanol és vizes ammónia 98:2:0,3 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 88 %-os hozammal 332 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

MS m/e (FAB): 309 (MH⁺)

Olvadáspont: 92-97 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 0,881 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,57-1,94 (5H, m), 2,03-2,21 (2H, m), 2,40-2,47 (1H, m), 2,95 (1H, m mint t), 3,32 (1H, ddd, J = 1,6, 4,8, 16,8 Hz), 3,67-3,75 (1H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 4,61 (1H, dd, J = 4,8, 13,2 Hz), 5,1 (1H, széles t, J = 6,4 Hz), 5,30 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 5,0 Hz).

B-2. Példa

Etil-{5S-[5 α ,8 α (R^{*}),11 α β]}-5-{[(S)-2-acetil-tio-1-oxo-3-fenil-propil]-amino}-6-oxo-4,5,6,8,9,10,11,11a-oktahidropirido[1,2-a]tieno[3,2-c]azepin-8-karboxilát [(60) képletű vegyület] előállítása

150 mg, 0,49 mmól, a B-1. példa szerint előállított vegyületet 12 ml diklór-metánban oldunk, és az oldathoz 0 °C hőmérsékleten 120 mg, 0,54 mmól 2(S)-acetyl-tio-3-fenil-propionsavat és 144 mg, 0,58 mmól EEDQ-t adunk. A kapott elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 67 %-os hozammal 168 mg cím szerinti vegyületet nyerünk amorf termék formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,60-1,91 (3H, m), 2,01-2,20 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,39-2,48 (1H, m), 2,81 (1H, m mint dd), 3,04 (1H, dd, J = 7,6, 14,0 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 7,6, 14,0 Hz), 3,51 (1H, m mint dd), 3,68-3,88 (2H, m), 4,33 (1H, t, J = 7,6 Hz), 5,19-5,25 (2H, m), 5,50-5,57 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,04 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,21-7,33 (5H, m), 7,50 (1H, széles d).

B-3. Példa

{5S-[5 α ,8 α (R^{*}),11 α β]}-5-{[(S)-2-Merkapto-1-oxo-3-fenil-propil]-amino}-6-oxo-4,5,6,8,9,10,11,11a-oktahidropirido[1,2-a]tieno[3,2-c]azepin-8-karbonsav [(61) képletű vegyület] előállítása

163 mg, 0,32 mmól, a B-2. példa szerint előállított vegyülethez 12,7 ml gáztalanított metanolt adunk. Ezután az elegyhez

3,8 ml gáztalanítót 1 n nátrium-hidroxidot adunk, és az elegyet 40 °C hőmérsékleten keverjük. 7 óra elteltével az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, 5,7 ml 2 n hidrogén-kloridot adunk hozzá, majd vákuumban némileg bepároljuk. A kevés víz hozzáadására kicsapódó kristályokat kiszűrjük, és foszfor-pentoxidon vákuumban szárítjuk. Így 60 %-os hozammal 92 mg cím szerinti vegyületet nyerünk epimerjeinek 4:3 arányában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 1,63-2,43 (6H, m), 2,54-4,30 (5H, m), 5,16 és 5,24 (össz 1H, mind m), 5,31 és 5,40 (össz 1H, mind m), 5,62 és 5,79 (össz 1H, mind m), 6,73-6,78 (össz 1H, m), 6,90-7,04 (össz 1H, m), 7,19-7,91 (össz 6H, m).

B-4. Példa

Etil-{5S-[5 α ,8 α (R*),11 α β]}-5-{[(S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-butyl]-amino}-6-oxo-4,5,6,8,9,10,11,11a-oktahidropirido[1,2-a]tieno[3,2-c]azepin-8-karboxilát [(62) képletű vegyület] előállítás

170 ml, 0,55 mmól, a B-1. példa szerint előállított vegyületet és 107 mg, 0,61 mmól (S)-2-acetil-3-metil-vajsavat a B-2. példában leírt módon reagáltatunk. Így 79 %-os hozammal 203 mg cím szerinti vegyület epimerjével sztereoizomer elegyet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 0,88 és 0,89 (össz 3H, mind t, mind J = 7,2 Hz), 1,00 és 1,01 (össz 3H, mind d, mind J = 6,8 Hz), 1,05 és 1,06 (össz 3H, mind d, mind J = 6,4 Hz), 1,59-2,24 (össz 5H, m), 2,32-2,48 (össz 2H, m), 2,40 és 2,42 (össz 3H, mind s), 2,84-2,98 (össz 1H, m), 3,49-3,58 (össz 1H, m), 3,68-3,96 (össz 3H, m), 5,23-5,29 (össz 2H, m), 5,58-5,66 (össz 1H, m), 6,76 (össz 1H, m), 7,04 (össz 1H, m), 7,52-7,59 (össz 1H, m).

B-5. Példa

{5S-[5 α ,8 α (R*),11 α]}-5-{[(S)-2-Merkapto-8-metil-1-oxo-butyl]-amino}-6-oxo-4,5,6,8,9,10,11,11a-oktahidropirido[1,2-a]tieno[3,2-c]azepin-8-karbonsav [(63) képletű vegyület] előállítása

200 mg, a B-4. példa szerint előállított etil-{5S-[5 α ,8 α (R*),11 α]}-5-{[(S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-butyl]-amino}-6-oxo-4,5,6,8,9,10,11,11a-oktahidropirido[1,2-a]tieno[3,2-c]azepin-8-karboxilátot a B-3. példában leírt módon reagáltatunk. Így 74 %-os hozammal 127 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sztereoizomer elegyként fehér, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 1,01-1,06 (össz 6H, m), 1,66-2,42 (össz 8H, m), 2,85-3,60 (össz 3H, m), 5,19-5,24 (össz 1H, m), 5,32-5,40 (össz 1H, m), 5,64-5,79 (össz 1H, m), 6,74-6,79 (össz 1H, m), 7,00-7,05 (össz 1H, m), 7,37-8,23 (össz 1H, m).

B-6. Példa

Etil-5-amino-6-oxo-4,5,6,8,9,10,11,11a-oktahidropirido[1,2-a]tieno[2,3-c]azepin-8-karboxilát [(64) képletű vegyület] előállítás

1,28 g, 2,92 mmól, a B-6. szintézis példa szerint előállított vegyületet a B-1. példában leírt módon reagáltatunk. Így 65 %-os hozammal 581 mg cím szerinti vegyületet nyerünk a két diasztereomer racém elegye formájában.

MS m/e (FAB): 3,09 (MH⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 0,87 és 1,30 (össz 3H, mind t, mind J = 7,2 Hz), 1,60-2,48 (össz 8H, m), 2,77 (össz H, m mint q), 3,13-3,21 (össz 1H, m), 3,71-3,91 és 4,24 (össz 2H,

mind m és q, mind $J = 7,2$ Hz), 4,47 és 4,57 (össz 1H, mind dd, mind $J = 4,8, 12,8$ Hz), 4,76 és 5,28 (össz 1H, mind t és dd, mind $J = 5,0$ Hz és $J = 1,6, 7,6$ Hz), 5,43 és 5,49 (össz 1H, mind széles t és széles s), 6,77-6,81 (össz 1H, m), 7,07-7,11 (össz 1H, m).

B-7. Példa

Etil-5-[(S)-2-acetil-tio-1-oxo-3-fenil-propil]-amino-6-oxo-4,5,6,8,9,10,11,11a-oktahidropirido[1,2-a]tieno[2,3-c]azepin-8-karboxilát [(65) képletű vegyület] előállítás

581 ml, 1,88 mmól, a B-4. példa szerint előállított vegyületet és 423 mg, 1,88 mmól (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsavat a B-2. példában leírt módon reagáltatunk. A terméket szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 24 %-os hozammal 232 mg 7:3 arányú diasztereomer elegyet nyerünk az előbbi frakcióból, majd 33 %-os hozammal 324 mg 1:1 arányú diasztereomer elegyet nyerünk az utóbbi frakcióból, amely az előbbi frakciótól nyerttől eltér.

Előbbi frakció: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 0,86$ és 1,29 (össz 3H, mind t, mind $J = 7,2$ Hz), 1,62-2,48 (össz 6H, m), 2,34 és 2,36 (össz 3H, mind s), 2,58-2,70 (össz 1H, m mint q), 2,96-3,06 (össz 1H, m), 3,30-3,42 (össz 2H, m), 3,72-3,88 és 4,23 (össz 2H, mind m és q, mind $J = 7,2$ Hz), 4,28-4,35 (össz 1H, m), 4,80 és 5,19-5,23 (össz 1H, mind széles t és m), 5,34-5,54 (össz 2H, m), 6,74-6,77 (össz 1H, m), 7,06-7,10 (össz 1H, m), 7,20-7,47 (össz 6H, m).

Utóbbi frakció: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 0,85$ és 1,29 (össz 3H, mind t, mind $J = 7,2$ Hz), 1,60-2,44 (össz 6H, m),

2,34 és 2,40 (össz 3H, mind s), 2,44-3,37 (össz 4H, m), 3,69-3,88 és 4,18-4,30 (össz 3H, m), 4,78 és 5,22 (össz 1H, mind széles t és m), 5,35-5,55 (össz 2H, m), 6,71 (össz 1H, t, J = 5,2 Hz), 7,08 (össz 1H, dd, J = 5,2, 8,4 Hz), 7,21-7,36 (össz 6H, m).

B-8. Példa

5-[(S)-2-Merkapto-1-oxo-3-fenil-propil]-amino-6-oxo-4,5,6,8,9,10,11,11a-oktahidro[1,2-a]tieno[2,3-c]azepin-8-karbonsav [(66) képletű vegyület] előállítás

A B-7. példa előbbi frakciója szerinti vegyületből 227 mg, 0,44 mmól mennyiséget a B-3. szintézis példában leírt módon reagáltatunk. Így 67 %-os hozammal 143 mg cím szerinti vegyületet nyerünk, amely a két diasztereomer 7:3 arányú elegye, ezt a terméket fehér, kristályos formában nyerjük.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 1,72-2,48 (össz 7H, m), 2,64-2,78 (össz 1H, m mint q), 3,06-3,15 (össz 1H, m), 3,25-3,41 (össz 2H, m), 3,58-3,65 (össz 1H, m), 4,80 és 5,20 (össz 1H, mind dd és m mint d, mind J = 3,8, 5,0 Hz), 5,40-5,63 (össz 2H, m), 6,71-6,79 (össz 1H, m), 7,05-7,14 (össz 1H, m), 7,21-7,61 (össz 6H, m).

B-9. Példa

A (67) képletű vegyület előállítás

A B-7. példa szerinti eljárás utóbbi frakciójából nyert vegyületéből 320 mg, 0,62 mmól mennyiséget a B-3. szintézis példában leírt módon reagáltatunk. Így 63 %-os hozammal 189 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában, ez a termék a két diasztereomer 1:1 arányú elegye.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 1,68-2,52 (össz 7H,

m), 2,64-3,63 (össz 5H, m), 4,76 és 5,17-5,21 (össz 1H, mind széles t és m mint széles d, mind $J = 4,6$ Hz), 5,39-5,63 (össz 2H, m), 6,67 és 6,71 (össz 1H, mind d és d, mind $J = 5,2$ Hz és $J = 5,2$ Hz), 7,03 és 7,11 (össz 1H, mind d, és d, mind $J = 5,2$ Hz és $J = 4,8$ Hz), 7,20-7,33 (össz 6H, m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 1,60$ -2,42 (6H, m), 2,15 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 2,61 (1H, m mint dd, $J = 12,8, 16,0$ Hz), 3,07 (1H, dd, $J = 6,4, 13,6$ Hz), 3,24-3,32 (2H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 5,21 (1H, dd, $J = 2,0, 7,6$ Hz), 5,29-5,34 (1H, m), 5,59-5,66 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,20-7,34 (6H, m).

C-1. Példa

Metil- $\{3\text{R}-[3\alpha, 6\alpha-(\text{S}^*), 9\alpha\beta]\}$ -6- $\{[(2\text{S}, 3\text{S})$ -2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino $\}$ -oktahidro-5-oxo-tiazo $[3,2\text{-a}]$ azepin-3-karboxilát [(68) képletű vegyület] előállítás

225 mg, 0,92 mmól metil- $\{3\text{R}-[3\alpha, 6\alpha-(\text{S}^*), 9\alpha\beta]\}$ -6-amino-oktahidro-5-oxo-tiazol $[3,2\text{-a}]$ azepin-3-karboxilát 17 ml metilén-kloridban készült oldatát 0°C hőmérsékletre hűtjük jégfürdőben való hűtéssel. Ezután az oldathoz folyamatosan hozzáadjuk 193 mg, 1,01 mmól (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-pentánsav 6 ml metilén-kloridban készült oldatát, és 296 mg, 1,20 mmól EEDQ-t. A jégfürdőt eltávolítjuk, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában éjszakán át keverjük. Ezután az elegyet némileg bepároljuk, a visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk, és az elegyet 1 n vizes hidrogén-kloriddal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban

bepároljuk, a visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 54 %-os hozammal 206 mg cím szerinti vegyületet nyerünk amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,88 (3H, t, J = 7,6 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10-1,22 (1H, m), 1,51-1,70 (2H, m), 1,82-2,14 (6H, m), 2,38 (3H, s), 3,20 (1H, dd, J = 6,4, 11,8 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 2,4, 11,8 Hz), 3,79 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 6,4, 10,4 Hz), 5,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 6,0 Hz).

C-2. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α -(S*),9 α]}-6-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-2,2-dimetil-5-oxo-oktahidrotiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát [(69) képletű vegyület] előállítás

A C-1. példában leírt módon, 170 mg, 0,62 mmól metil-{3R-[3 α ,6 α -(S*),9 α]}-6-amino-2,2-dimetil-5-oxo-oktahidrotiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilátot és 131 mg, 0,69 mmól, a C-2. szintézis példa szerint előállított (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-pentánsavat reagáltatunk, így 49 %-os hozammal 136 mg cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,88 (3H, t, J = 7 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 1,10-1,21 (1H, m), 1,41 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,50-1,62 (2H, m), 1,84-2,32 (6H, m), 2,38 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 7 Hz), 4,52-4,57 (1H, m), 4,77 (1H, s), 5,11 (1H, d, J = 10 Hz), 7,43 (1H, m d, J = 6 Hz).

C-3. Példa

3-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(70) képletű vegyület] előállítás

0,525 g, 2,00 mmól 3-amino-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on és 0,418 g, 2,20 mmól, a C-2. szintézis példa szerint előállított (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-pentánsav alkalmazásával a C-1. példában leírt eljárást ismételjük meg. Így 48 %-os hozammal 0,420 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,31-7,00 (5H, m), 4,81 és 4,78 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 4,53-4,45 (1H, m), 4,33 és 4,31 (össz 1H, mind d, J = 17 Hz), 4,22-4,12 (2H, m), 3,91 és 3,89 (össz 1H, mind d, J = 7 Hz), 3,44-3,33 (1H, m), 2,78-2,56 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,07-1,87 (2H, m), 1,59-1,50 (1H, m), 1,28-1,22 (3H, m), 0,96 és 0,95 (össz 3H, mind d, J = 7 Hz), 0,85 (össz 3H, mind t, J = 7 Hz).

C-4. Példa

(S)-3-{[(2S,3S)-2-Acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(71) képletű vegyület] előállítás

0,550 g, 2,10 mmól (S)-3-amino-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on-t és 0,434 mg, 2,30 mmól (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-pentánsavat a C-1. példában leírt módon reagáltatunk. Így 67 %-os hozammal 0,614 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,31-7,17 (3H, m), 7,12 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,01 (1H, széles d, J = 7 Hz), 4,78 (1H, d, J =

17 Hz), 4,49 (1H, dt, J = 11,8 Hz), 4,33 (1H, d, J = 17 Hz), 4,24-4,12 (2H, m), 3,89 (1H, d, J = 7 Hz), 3,88 (1H, m), 2,74-2,56 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,04-1,87 (2H, m), 1,56 (1H, m), 1,25 (3H, t, J = 6 Hz), 1,14 (1H, m), 0,96 (3H, d, J = 7 Hz), 0,86 (3H, t, J = 8 Hz).

C-5. Példa

(R)-3-{[(2S,3S)-2-Acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-5-etoxi-karbonil-metil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on [(72) képletű vegyület] előállítás

0,208 g, 2,74 mmól (R)-3-amino-5-etoxi-karbonil-metil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont és 0,166 g, 0,872 mmól, a C-2. szintézis példa szerint előállított (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-pentánsavat a C-1. példában leírt módon reagáltatunk. Így 60 %-os hozammal 0,200 g cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen, amorf termék formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,64 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, dt, J = 8,2 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,25 (1H, dt, J = 8,2 Hz), 7,08 (1H, széles d, J = 7,4 Hz), 4,81 (1H, d, J = 17 Hz), 4,67 (1H, dt, J = 11,7 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7 Hz), 4,15 (1H, d, J = 17 Hz), 3,87 (1H, d, J = 8 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 11,7 Hz), 2,77 (1H, t, J = 11 Hz), 2,37 (3H, s), 2,00 (1H, m), 1,54 (1H, m), 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33 (1H, m), 0,94 (3H, d, J = 7 Hz), 0,85 (3H, t, J = 7 Hz).

C-6. Példa

Difenil-metil-{4S-[4α,7α(R*),12bβ]}-7-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,-8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(73) képletű vegyület] előállítás

A C-1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 1,23 g, 2,38 mmól, a C-9. szintézis példa szerint előállított difenil-metil-[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-amino-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot és 0,52 g, 2,74 mmól, a C-2. szintézis példa szerint előállított (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-pentánsavat alkalmazunk. Így 74 %-os hozammal 1,22 g cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen, amorf termék formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,55-6,91 (17H, m), 6,67 (1H, d, J = 8 Hz), 6,27 (1H, s), 5,65 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,47 (1H, d-szerű), 5,41 (1H, d-szerű), 4,05 (1H, d, J = 7 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 2,61-2,40 (2H, m), 2,14 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,92-1,58 (5H, m), 1,24 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 7 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7 Hz).

C-7. Példa

Metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(74) képletű vegyület] előállítása

140 mg, 0,367 mmól, a C-14. szintézis példa szerint előállított metil-[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-amino-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot és 77 mg, 0,405 mmól (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-pentánsavat 10 ml metilén-kloridban és 10 ml etanolban oldunk. Az oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 118 mg, 0,477 mmól N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolint (EEDQ). Ezután a kapott elegyet 19 órán át nitrogéngáz atmoszférában keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz 1 n hidrogén-

-kloridot adunk, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként etanol és diklór-metán 2:98 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 98 %-os hozammal 198 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 0,92 (3H, t, J = 8 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7 Hz), 1,10-1,15 (2H, m), 1,60-2,12 (6H, m), 2,39 (3H, m), 2,41 (3H, s), 2,81 (1H, dd, J = 17,2, 12,8 Hz), 2,93 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 17,2, 5,9 Hz), 4,03 (1H, d, J = 7 Hz), 5,26 (1H, m), 5,36 (1H, m), 5,68 (1H, m), 6,94-7,68 (5H, m).

C-8. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9 α]}-6-{[(2S,3S)-3-metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazo[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(75) képletű vegyület] előállítás

200 mg, 0,48 mmól, a C-1. példa szerint előállított metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9 α]}-6-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazo[3,2-a]azepin-3-karboxilátot lombikba viszünk, és 8 ml gáztalanított etanolt adunk hozzá, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük nitrogéngáz atmoszférában. Ezután az elegyhez 3,8 ml gáztalanított 1 n vizes lítium-hidroxid-oldatot adunk, majd a kapott elegyet szobahőmérsékleten 50 percig keverjük. A kapott reakcióelegyet 2,9 ml 2 n vizes hidrogén-klorid-oldattal 0 °C hőmérsékleten megsavanyítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist elkülönítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magné-

zium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot hexán és diklór-metán elegyéből kristályosítjuk. Így 87 %-os hozammal 150 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,00 (3H, d, J = 7 Hz), 1,24 (1H, m), 1,55-1,74 (2H, m), 1,87 (1H, d, J = 8 Hz), 1,90-2,10 (6H, m), 3,20 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 3,24 (1H, d, J = 7 Hz), 3,36 (1H, d, J = 2, 12 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 6, 10 Hz), 5,07 (1H, t-szerű, J = 6 Hz), 5,29 (1H, dd, J = 2, 6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 6 Hz).

C-9. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9 α]}-6-{[(2S,3S)-3-metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-2,2-dimetil-5-oxo-oktahidrotiaza[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(76) képletű vegyület] előállítás

130 mg, 0,29 mmól, a C-2. példa szerint előállított metil-{3R-[3 α ,6 α -(S*),9 α]}-6-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-2,2-dimetil-5-oxo-oktahidrotiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilátot lombikba viszünk, és 5,8 ml gáztalanított metanolt adunk hozzá. A kapott elegyhez 2,3 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk nitrogéngáz atmoszférában, majd a kapott elegyet 45 °C hőmérsékleten 8 órán át keverjük. Az így kapott elegyhez 1,8 ml 2 n hidrogén-kloridot adunk, majd vákuumban némileg bepároljuk. A sűrítményhez 50 ml vizet adunk, a kicsapódó kristályokat kiszűrjük, és levegőn szárítjuk egy ideig. Így 71 %-os hozammal 80 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,01 (3H, d, J = 7 Hz), 1,17-1,29 (1H, m), 1,53 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,52-1,68 (2H, m), 1,86 (1H, d, J = 9 Hz), 1,88-2,28 (6H,

m), 3,27 (1H, dd, $J = 6, 9$ Hz), 4,58-4,66 (1H, m), 4,79 (1H, s), 5,15 (1H, d, $J = 10$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 6$ Hz).

C-10. Példa

1-Karboxi-metil-3-[[(2S,3S)-3-metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(77) képletű vegyület] előállítás

0,385 g, 0,89 mmól, a C-3. példa szerint előállított 3-[[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino]-1-etoxi-karbonil-1H-[1]benzazepin-2-on és 15 ml gáztalanított etanol elegyéhez 0 °C hőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában, keverés mellett hozzáadunk 4,4 ml gáztalanított 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd leszűrjük, 1 n hidrogén-kloriddal megsavanyítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd ledesztilláljuk róla az oldószert. Így kvantitatív hozammal 0,34 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,39-7,14$ (5H, m), 4,7 és 4,71 (össz 1H, mind d, $J = 17$ Hz), 4,57-4,50 (1H, m), 4,44 és 4,43 (össz 1H, mind d, $J = 17$ Hz), 3,34-3,10 (2H, m), 2,77-2,58 (2H, m), 2,03-1,87 (2H, m), 1,85 és 1,84 (össz 1H, mind d, $J = 9$ Hz), 1,64-1,50 (1H, m), 1,22-1,15 (1H, m), 0,95 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,86 (3H, t, $J = 7$ Hz).

C-11. Példa

(S)-1-Karboxi-metil-3-[[(2S,3S)-3-metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(78) képletű vegyület] előállítás

0,600 g, 1,38 mmól, a C-4. példa szerint előállított (S)-3-

{[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on-t a C-10. példában leírt módon hidrolizálunk. Így 97 %-os hozammal 0,490 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,40 (1H, széles d, J = 7 Hz), 7,33-7,14 (4H, m), 4,71 (1H, d, J = 17 Hz), 4,54 (1H, dt, J = 11, 7 Hz), 4,44 (1H, d, J = 17 Hz), 3,29 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 9, 7 Hz), 2,74-2,59 (2H, m), 2,04-1,89 (2H, m), 1,84 (1H, d, J = 9 Hz), 1,55 (1H, m), 1,17 (1H, m), 0,95 (3H, d, J = 7 Hz), 0,86 (3H, t, J = 7 Hz).

C-12. Példa

(R)-3-{[(2S,3S)-3-metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-5-karboxi-metil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4-(5H)-on [(79) képletű vegyület] előállítása

0,187 g, 0,43 mmól, a C-5. példa szerint előállított (R)-3-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-5-etoxi-karbonil-metil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4-(5H)-on-t a C-10. példában leírt módon kezelünk. Így 77 %-os hozammal 126 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,67 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7 Hz), 7,46 (1H, dt, J = 8, 2 Hz), 7,36 (1H, dt, J = 8, 2 Hz), 7,29 (1H, dt, J = 8, 1 Hz), 4,91 (1H, d, J = 18 Hz), 4,72 (1H, dt, J = 11, 7 Hz), 4,16 (1H, d, J = 18 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 11, 7 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 9, 6 Hz), 2,88 (1H, t, J = 11 Hz), 1,94 (1H, m), 1,85 (1H, d, J = 9 Hz), 1,54 (1H, m), 1,20 (1H, m), 0,95 (3H, d, J = 7 Hz), 0,86 (3H, t, J = 7 Hz).

C-13. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S,3S)-2-Acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(80) képletű vegyület] előállítás

1,22 g, 1,773 mmól, a C-6. példa szerint előállított difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát és 1,92 ml anizol oldatához 0 °C hőmérsékleten 11,01 ml trifluor-metánszulfonsavat csepegtettünk. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 40 percig keverjük, majd 40 °C értéket meg nem haladó hőmérsékleten bepároljuk. A visszamaradó olajat toluollal azeotróp desztillálásnak tesszük ki kétszer. A visszamaradó olajat szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként kloroform és hexán 4:1 arányú elegyét, majd kloroform és metanol 98,5:1,5 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 97 %-os hozammal 0,897 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,52-7,31 (8H, m), 7,04 (1H, d, J = 8 Hz), 5,69 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,48 (1H, m), 5,18 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 7 Hz), 3,54 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 16, 12 Hz), 2,51 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,28 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,04-1,56 (5H, m), 1,20 (1H, m), 1,02 (3H, d, J = 7 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7 Hz).

C-14. Példa

$\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}-7-\{[(2S,3S)-3\text{-Metil-1-oxo-2-tio-pentil}]-\text{amino}\}-6\text{-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-pirido}[2,1-a][2]\text{benzazepin-4-karbonsav [(81) képletű vegyület] előállítása}$

0,780 g, 1,492 mmól, a C-13. példa szerint előállított $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}-7-\{[(2S,3S)-2\text{-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil}]-\text{amino}\}-6\text{-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-pirido}[2,1-a][2]\text{benzazepin-4-karbonsavat}$ 20 ml gáztalanított etanolban oldunk, és 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 4,48 ml 1,0 n vizes lítium-hidroxid-oldatot. Az elegyet nitrogéngáz atmoszférában 40 percig keverjük.

Ezután az elegyhez 20,0 ml vizet adunk, és 2,0 n hidrogén-kloriddal megsavanyítjuk. A kapott fehér, szilárd csapadékot kiszűrjük, és vízzel mossuk. Így 87 %-os hozammal 0,622 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,66$ (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,53-7,32 (7H, m), 7,08 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,72 (1H, kvint, $J = 6$ Hz), 5,52 (1H, m), 5,25 (1H, m), 3,60 (1H, dd, $J = 17,6$ Hz), 3,23 (1H, dd, $J = 9, 7$ Hz), 2,93 (1H, dd, $J = 17, 13$ Hz), 2,55 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,00 (2H, m), 1,92 (1H, d, $J = 8$ Hz), 1,98-1,61 (4H, m), 1,25 (1H, m), 1,03 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,93 (3H, t, $J = 7$ Hz).

C-15. Példa

$\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}-11\text{-Metil-szulfonil-amino-7-}\{[(2S,3S)-3\text{-metil-1-oxo-2-tiopentil}]-\text{amino}\}-6\text{-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido}[2,1-a][2]\text{benzazepin-4-karbonsav [(82) képletű vegyület] előállítása}$

198 mg, 0,158 mmól a C-7. példa szerinti előállított metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-([(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot lombikba viszünk, és nitrogéngázzal alaposan átöblítjük. Ezután a lombikba 5 ml gáztalanított etanolt adunk, majd jégfürdőbe hűtjük. Az elegyhez 3,6 ml gáztalanított 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd a lombikot a jégfürdőből eltávolítjuk, lassan szobahőmérsékletre melegítjük, és a tartalmát 1 óra és 40 percen át keverjük. A reakcióelegybe 10 ml 1 n vizes hidrogén-klorid-oldatot adunk, majd az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot diklór-metánból kristályosítjuk. Így 47 %-os hozammal 84 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD, Me₄Si): δ = 0,93 (3H, t, J = 8 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,35 (2H, m), 1,65-2,10 (6H, m), 2,41 (2H, m), 2,90 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,23 (1H, d, J = 8 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 17,3, 6,1 Hz), 5,23 (1H, m), 5,48 (1H, m), 5,71 (1H, m), 7,01-7,16 (3H, m), 7,82 (1H, d, J = 6,6 Hz).

D-1. Példa

Metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-11-Metil-szulfonil-amino-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(83) képletű vegyület] előállítása

1,50 g, 3,5 mmól, a D-3. szintézis példa szerint előállított metil-{4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-11-amino-7-(1,3-dioxo-1,3-dihid-

roizoindol-2-il)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]-benzazepin-4-karboxilátot 50 ml metilén-kloridban oldunk, majd az oldathoz jégűtés mellett 3 ml piridint és 440 mg, 3,8 mmól metánszulfonil-kloridot adunk. A kapott elegyet nitrogéngáz atmoszférában szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 100 ml 1 n vizes hidrogén-klorid-oldatot hozzá, és az oldatot jégűtés mellett keverjük, ezután metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként metilén-klorid és etil-acetát 3:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 64 %-os hozammal 1,14 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 1,60-2,46 (6H, m), 3,00 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,42 (1H, dd, J = 17,1, 7,0 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 17,1, 11,9 Hz), 5,21 (1H, m), 5,44 (1H, m), 6,04 (1H, dd, J = 11,9, 7,0 Hz), 6,65 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,74-7,90 (4H, m).

D-2. Példa

Metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-amino-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karboxilát [(84) képletű vegyület] előállítása

1,14 g, 2,23 mmól, a D-1. példa szerint előállított metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot 49 ml metanolban oldunk. Az oldathoz 123 mg, 2,46 mmól hidrazin-hidrátot adunk, majd a kapott elegyet szobahőmérsékleten, argongáz atmoszférában 66

órán át keverjük. Az oldatot ezután vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyaghoz metilén-kloridot adunk, és az oldhatatlan anyagot kiszűrjük. A szűrlethez etil-acetátot adunk, így 59 %-os hozammal 0,50 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, Me_4Si): δ = 1,60-2,45 (6H, m), 2,87 (1H, dd, J = 17,6, 12,7 Hz), 2,94 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,40 (1H, dd, J = 17,6, 6,0 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 12,7, 6,0 Hz), 5,30 (1H, m), 5,43 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,4 Hz).

D-3. Példa

**Metil- $\{4\text{S}-[4\alpha, 7\alpha(\text{R}^*), 12\text{b}\beta]\}$ -11-metil-szulfonil-amino-7-
- $\{[(\text{S})\text{-2-acetil-tio-3-fenil-1-oxo-propil}]\text{-amino-6-oxo-}$
-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido $[2,1\text{-a}][2]\text{-benzazepin-4-}$
-karboxilát [(85) képletű vegyület] előállítás**

310 mg, 0,81 mmól, a D-2. példa szerint előállított metil-
- $\{4\text{S}-[4\alpha, 7\alpha(\text{R}^*), 12\text{b}\beta]\}$ -11-metil-szulfonil-amino-7-amino-6-oxo-
-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido $[2,1\text{-a}][2]\text{-benzazepin-4-kar-}$
boxilát és 183 mg, 0,81 mmól (S)-acetyl-tio-3-fenil-propionsav
16 ml metilén-kloridban és 32 ml tetrahidrofuránban készült
oldatához 221 mg, 0,89 mmól N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-di-
hidrokinolint (EEDQ) adunk. A kapott elegyet nitrogéngáz atmosz-
férában 20 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. Ezután
1 n vizes hidrogén-kloridot adunk a visszamaradó anyaghoz, és
metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist 1 n vizes hidro-
gén-klorid-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-
oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban
bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografál-

juk, eluensként hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 50 %-os hozammal 240 mg terméket nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 1,66-2,40 (6H, m), 2,36 (3H, s), 2,72 (1H, dd, J (17,4, 12,7 Hz), 2,93 (3H, s), 3,06 (1H, dd, J = 14,1, 7,9 Hz), 3,10 (3H, s), 3,35 (1H, dd, J = 14,1, 7,1 Hz), 3,46 (1H, m), 4,36 (1H, t, J = 7,4 Hz), 5,23 (1H, m), 5,33 (1H, m), 5,58 (1H, m), 6,93-7,56 (10H, m).

D-4. Példa

**Metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-
-{[(S)-2-acetil-tio-3-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-propil]-amino}-6-
-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-
-karboxilát [(86) képletű vegyület] előállítása**

188 mg, 0,49 mmól, a D-2. példa szerint előállított metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-amino-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot és 125 mg, 0,49 mmól 2-(S)-acetyl-tio-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat 10 ml metilén-kloridban, 20 ml tetrahidrofuranban és 40 ml etanolban oldunk. Ezután az oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 405 mg, 1,64 mmól EEDQ-t. A kapott elegyet nitrogéngáz atmoszférában 5 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. Ezután 1 n hidrogén-kloridot adunk a visszamaradó anyaghoz, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist 1 n vizes hidrogén-kloriddal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 44 %-os hozammal 133 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 1,66-2,05 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,72 (1H, dd, J = 17,3, 12,7 Hz), 2,94 (3H, s), 3,00 (1H, dd, J = 14,3, 7,7 Hz), 3,11 (3H, s), 3,28 (1H, dd, J = 14,3, 7,7 Hz), 3,48 (1H, dd, J = 17,3, 5,7 Hz), 3,79 (3H, s), 4,30 (1H, t, J = 7,7 Hz), 5,23 (1H, széles d), 5,33 (1H, széles d), 5,57 (1H, kvint, J = 6,2 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,24 (1H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 6,2 Hz).

D-5. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-11-Metil-szulfonil-amino-7-{[(S)-2-merkaptó-3-fenil-1-oxo-propil]-amino}-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karbonsav [(87) képletű vegyület] előállítása

228 mg, 0,39 mmól, a D-3. példa szerint előállított metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-{[(S)-2-acetil-tio-3-fenil-1-oxo-propil]-amino-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot lombikba viszünk, és nitrogéngázzal alaposan átöblítjük. Ezután a lombikba 1 ml gáztalanított tetrahidrofuránt és 6,2 ml metanolt adunk, majd a lombikot jégfürdőbe visszük. A kapott oldathoz 3,3 ml gáztalanított 1 n lítium-hidroxid-oldatot adunk, majd a lombikot a jégfürdőről eltávolítjuk, és lassan szobahőmérsékletre melegítjük, az elegyet 5 órán át keverjük. Ezután az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot metilén-kloriddal extraháljuk, a vizes fázist elkülönítjük, és pH-ját 1 n vizes hidrogén-kloriddal beállítjuk. A koncentrátumot metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz

diizopropil-étert adunk, és ezzel eldörzsöljük. Így 53 %-os hozammal 110 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, Me_4Si): δ = 1,70-2,50 (6H, m), 2,85 (1H, dd, J = 17,4, 12,7 Hz), 2,90 (3H, s), 3,12 (1H, dd, J = 13,8, 7,5 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 13,8, 6,6 Hz), 3,52 (1H, m), 3,67 (1H, m), 5,19 (1H, m), 5,47 (1H, m), 5,65 (1H, m), 7,03-7,80 (10H, m).

D-6. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-11-Metil-szulfonil-amino-7-{[(S)-2-merkapto-3-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-propil]-amino}-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(88) képletű vegyület] előállítás

133 mg, 0,22 mmól, a D-4. példa szerint előállított metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-11-metil-szulfonil-amino-7-{[(S)-2-acetil-tio-3-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-propil]-amino}-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karboxilátot lombikba viszünk, és nitrogéngázzal alaposan átöblítjük. Ezután a lombikba 20 ml gáztalanított etanolt és 5 ml gáztalanított 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd 10 ml 1 n vizes hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá, és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz metilén-kloridot és vizet adunk, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist elkülönítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 65 %-os hozammal 80 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, Me_4Si): δ = 1,74-1,86 (3H, m), 1,92-2,07 (1H, m), 2,37-2,49 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,83 (1H, m), 3,11 (1H, dd, J = 14,0, 6,9 Hz), 3,23 (1H, dd, J =

13,8, 6,5 Hz), 3,55-3,66 (2H, m), 3,80 (3H, s), 5,26 (1H, széles d), 5,43 (1H, széles d), 5,62 (1H, kvint, J = 6,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,96 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,13-7,19 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 6,2 Hz).

E-1. Példa

Difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-amino-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(89) képletű vegyület] előállítás

2,03 g, 3,14 mmól, az E-6. szintézis példa szerint elő-
állított difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R*)-12b β]}-7-(1,3-dihidro-1,3-
-dioxo-2H-izoidol-2-il)-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-okta-
hidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot 40 ml metanol és
20 ml tetrahidrofurán elegyében oldunk, majd az oldathoz 0,34
ml, 7,10 mmól hidrazin-monohidrátot adunk. A kapott elegyet
visszafolyató hűtő alatt 3 órán át forraljuk, majd bepároljuk,
és a visszamaradó anyagot diklór-metánban oldjuk. Az oldhatatlan
anyagot kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a ragadós
maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztít-
juk. Eluensként kloroform, metanol és vizes ammónia 98:2:0,2
arányú elegyét alkalmazzuk. Így 74 %-os hozammal 1,20 g cím
szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,40 (4H, m), 7,31 (1H, tt, J (= 7, 2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 6,99 (2H, dd, J = 8, 4 Hz), 6,87 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8 Hz), 6,20 (1H, s), 5,42-5,33 (2H, m), 4,53 (1H, dd, J = 10, 6 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 16, 10 Hz), 2,40 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,85-1,58 (3H, m).

E-2. Példa

Difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-[(S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionil-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(90) képletű vegyület] előállítása

0,59 g, 1,14 mmól, az E-1. példa szerint előállított difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-amino-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát és 0,27 g, 1,20 mmól (S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionsav 30 ml diklór-metánban készült oldatához 0,37 g, 1,48 mmól EEDQ-t adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. Ezután az elegyet diklór-metán és víz között megosztjuk, a diklór-metános fázist vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd a diklór-metános fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Így 109 %-os hozammal 0,89 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf por formájában. Ezt a terméket nem tisztítjuk, hanem ebben a formájában alkalmazzuk a következő reakcióban.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,52-7,41 (4H, m), 7,40-7,12 (15H, m), 7,04 (2H, dd, J = 8,4 Hz), 6,93 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8 Hz), 6,26 (1H, s), 5,59 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,44 (1H, m), 5,38 (1H, d, J = 6 Hz), 4,39 (1H, t, J = 7 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 3,36 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 16, 10 Hz), 2,47 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,00 (1H, m), 1,87-1,70 (3H, m).

E-3. Példa

Difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-[(S)-2-acetil-tio-3-(4-metoxi-fenil)-propionil-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(91) képletű vegyület] előállítás

Az E-2. példában leírt módon, de kiindulási anyagként 0,59 g, 1,14 mmól, az E-1. példa szerint előállított difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-amino-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot és 0,31 g, 1,20 mmól (S)-2-acetil-tio-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat alkalmazunk, így 95 %-os hozammal 0,81 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,42-7,34 (4H, m), 7,31 (1H, m), 7,24-7,04 (10H, m), 6,96 (2H, dd, J = 8, 4 Hz), 6,86 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8 Hz), 6,19 (1H, s), 5,51 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,37 (1H, m), 5,31 (1H, d, J = 6 Hz), 4,31 (1H, t, J = 7 Hz), 3,72 (3H, s), 3,34 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 2,47 (1H, dd, J = 16, 10 Hz), 2,40 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,92 (1H, m), 1,81-1,62 (3H, m).

E-4. Példa

$\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-[(S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionil-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(92) képletű vegyület] előállítás

0,89 g, mintegy 1,14 mmól, az E-2. példa szerint előállított difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-[(S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionil-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-okta-

hidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát és 1,24 ml anizol elegyébe 0 °C hőmérsékleten 7,08 ml trifluor-metánszulfonsavat adunk. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 20 percig keverjük, majd 40 °C értéket meg nem haladó hőmérsékleten bepároljuk. A visszamaradó olajat benzollal kétszer azeotróp desztillálásnak tesszük ki. A visszamaradó olajat ezután szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként diklór-metán és hexán 1:2 arányú elegyét, majd ezt követően diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 100 %-os hozammal (az E-1. példától két lépésben) 0,64 g cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,38-7,14 (12H, m), 7,00 (1H, d, J = 8 Hz), 5,57 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,41 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 6 Hz), 4,29 (1H, t, J = 7 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 16, 10 Hz), 2,46 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,26 (1H, m), 2,00-1,60 (4H, m).

E-5. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(S)-2-Acetil-tio-3-(4-metoxi-fenil)-propionil-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(93) képletű vegyület] előállítása

Az E-4. példában leírt módon járunk el, de kiindulási anyagként 0,81 g, 1,08 mmól, az E-3. példa szerint előállított difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(S)-2-acetil-tio-3-(4-metoxi-fenil)-propionil-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,-12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot alkalmazunk. Így 81 %-os hozammal 0,52 g cím szerinti vegyületet nye-

rünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,45-7,32 (5H, m), 7,29-7,24 (3H, m), 7,08 (2H, d, J = 8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8 Hz), 5,53 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,38 (1H, széles d), 5,09 (1H, széles d, J = 6 Hz), 4,22 (1H, t, J = 7 Hz), 3,72 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16, 10 Hz), 2,43 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,22 (1H, m), 1,97-1,59 (4H, m).

E-6. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(S)-2-Merkapto-3-fenil]-propionil-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-karbonsav [(94) képletű vegyület] előállítása

0,55 g, 1,00 mmól, az E-4 példa szerint előállított {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(S)-2-acetil-tio-3-fenil-propionil-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]-benzazepin-4-karbonsavsat 2,0 ml gáztalanított tetrahidrofuranban és 10 ml metanolban oldunk. Az oldathoz 4,00 ml 1,0 n vizes lítium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában 45 percig keverjük, majd 3,00 ml 2,0 n vizes hidrogén-klorid-oldatot csepegtetünk hozzá, majd vizet adunk hozzá. A kapott elegyet erősen keverjük, a kicsapódott fehér kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk, és vákuumban szárítjuk. Így 87 %-os hozammal 0,45 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,75 (1H, d, J = 7 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8 Hz), 7,59 (2H, t, J = 8 Hz), 7,55-7,37 (7H, m), 7,22 (1H, d, J = 8 Hz), 5,81 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,65 (1H, m), 5,36 (1H, d, J = 6 Hz), 3,82-3,68 (2H, m), 3,45 (1H, dd, J =

14, 7 Hz), 3,30 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 17, 12 Hz), 2,70 (1H, m), 2,50 (1H, m), 2,21 (1H, d, J = 9 Hz), 2,23-1,85 (4H, m).

E-7. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(S)-2-Merkapto-3-(4-metoxi-fenil)-propionil-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(95) képletű vegyület] előállítása

Az E-6. példában leírt módon járunk el, de kiindulási anyagként 0,42 g, 0,708 mmól, az E-5. példa szerint előállított {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(S)-2-acetil-tio-3-(4-metoxi-fenil)-propionil-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat alkalmazunk. Így 95 %-os hozammal 0,37 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,51 (1H, d, J = 7 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, t, J = 8 Hz), 7,28 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8 Hz), 5,57 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,42 (1H, m), 5,13 (1H, d-szerű, J = 6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,50 (2H, m), 3,14 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 17, 12 Hz), 2,47 (1H, m), 2,28 (1H, m), 1,97 (1H, d, J = 9 Hz), 2,00-1,63 (4H, m).

E-8. Példa

Difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(S)-2-acetil-tio-3-metil-butiril-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(96) képletű vegyület] előállítása

Az E-2. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 0,4 g, 0,774 mmól, az E-1. példa szerint előállított difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-amino-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot és 0,136 g, 0,774 mmól (S)-2-acetil-tio-3-metil-vajsavat alkalmazunk. Így 69 %-os hozammal 0,36 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,54-6,92 (17H, m), 6,68 (1H, d, J = 8 Hz), 6,28 (1H, s), 5,65 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,49-5,40 (2H, m), 4,00 (1H, d, J = 7 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 2,60-2,37 (7H, m), 2,02 (1H, m), 1,88-1,72 (3H, m), 1,08 (3H, d, J = 7 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7 Hz).

E-9. Példa

$\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-[(S)-2-acetil-tio-3-metil-butiril-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(97) képletű vegyület] előállítása

Az E-4. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 0,36 g, 0,533 mmól, az E-8. példa szerint előállított difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-[(S)-2-acetil-tio-3-metil-butiril-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot alkalmazunk. Így 58 %-os hozammal 0,157 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,55-7,28 (8H, m), 7,03 (1H, széles s), 5,69 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,46 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 7 Hz), 3,51 (1H, m), 2,96-2,82 (2H, m), 2,56-2,20 (7H, m), 2,00-1,60 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 7 Hz), 1,01 (3H, d, J = 7 Hz).

E-10. Példa

**{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[(S)-2-Merkapto-3-metil-butiril-
-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-
[2]benzazepin-4-karbonsav [(98) képletű vegyület] előállítása**

0,147 g, 0,289 mmól, az E-9. példa szerint előállított {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-[(S)-2-acetil-tio-3-metil-butiril-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-karbonsavat 5 ml gáztalanított etanolban oldunk. Az oldathoz 0,9 ml 1,0 n vizes lítium-hidroxid-oldatot adunk, és az elegyet nitrogéngáz atmoszférában szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután az elegyet 1 n vizes hidrogén-kloriddal jégfürdőben való hűtés és keverés mellett megsavanyítjuk, majd az elegyet diklór-metánban extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd lepároljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot diklór-metán és hexán elegyből kristályosítjuk. Az anyalúgot szárazra pároljuk, és izopropil-éter és hexán elegyével kezeljük. Így 76 %-os hozammal 0,103 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,68 (1H, d, J = 7 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39-7,33 (3H, m), 7,08 (1H, d, J = 8 Hz), 5,73 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,53 (1H, m), 5,26 (1H, m), 3,61 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 9, 7 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,60-2,22 (3H, m), 2,08-1,70 (4H, m), 1,05 (6H, d, J = 7 Hz).

E-11. Példa

Difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-valeril-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(99) képletű vegyület] előállítás

Az E-2. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 1,23 g, 2,38 mmól, az E-1. példa szerint előállított difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-amino-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot és 0,52 g, 2,74 mmól (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-valeriánsavat alkalmazunk. Így 74 %-os hozammal 1,22 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,55-6,91 (17H, m), 6,67 (1H, d, J = 8 Hz), 6,27 (1H, s), 5,65 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,47 (1H, d-szerű), 5,41 (1H, d-szerű), 4,05 (1H, d, J = 7 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 2,61-2,40 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,14 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,92-1,58 (5H, m), 1,24 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 7 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7 Hz).

E-12. Példa

$\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-valeril-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(100) képletű vegyület] előállítás

Az E-4. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 1,22 g, 1,773 mmól, az E-11. példa szerint előállított difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}$ -7-[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-valeril-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot alkalmazunk. Így 97 %-

os hozammal 0,897 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,52-7,31 (8H, m), 7,04 (1H, d, J = 8 Hz), 5,69 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,48 (1H, m), 5,18 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 7 Hz), 3,54 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 16, 12 Hz), 2,51 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,28 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,04-1,56 (5H, m), 1,20 (1H, m), 1,02 (3H, d, J = 7 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7 Hz).

E-13. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(2S,3S)-2-Merkapto-3-metil-valeril-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(101) képletű vegyület] előállítás

0,780 g, 1,429 mmól, az E-12. példa szerint előállított {4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-valeril-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsavat 20 ml gáztalanított etanolban oldunk. Az oldathoz 4,48 ml 1,0 n vizes lítium-hidroxid-oldatot adunk 0 °C hőmérsékleten. A kapott elegyet nitrogéngáz atmoszférában 40 percig keverjük.

Az elegyet 20,0 ml víz és 2,0 n vizes hidrogén-klorid adagolásával megsavanyítjuk, a kicsapódott fehér anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk, így 87 %-os hozammal 0,622 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,66 (1H, d, J = 7 Hz), 7,53-7,32 (7H, m), 7,08 (1H, d, J = 8 Hz), 5,72 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,52 (1H, m), 5,25 (1H, m), 3,60 (1H, dd, J (17, 6 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 9, 7 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,55

(1H, m), 2,34 (1H, m), 2,00 (2H, m), 1,92 (1H, d, J = 8 Hz), 1,98-1,61 (4H, m), 1,25 (1H, m), 1,03 (3H, d, J = 7 Hz), 0,93 (3H, t, J = 7 Hz).

F-1. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(S)-1-oxo-2-acetil-tio-3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát [(102) képletű vegyület] előállítása

681 mg, 2,79 mmól metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-amino-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxiláthoz hozzáadjuk 743 mg, 3,07 mmól, az F-3. szintézis példa szerint előállított 2-acetil-tio-3-(4-fluor-fenil)-propionsav 28 ml metilén-kloridban készült oldatát. A kapott elegyet jég-hűtéssel 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az elegyhez 793 mg, 3,21 mmól N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolint (EEDQ) adunk, és a jégfürdőt eltávolítjuk. A kapott elegyet nitrogéngáz atmoszférában szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az elegyet ezután 2 x 15 ml 0,5 n vizes hidrogén-klorid-oldattal, 10 ml vízzel, 2 x 15 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 15 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így nyers-termékként 1,39 g epimer elegyet nyerünk. Ezt a nyers-terméket szilikagél oszlopon kromatografáljuk és választjuk el, eluensként hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 38 %-os hozammal 500 mg cím szerinti vegyületet nyerünk az 1. frakcióból, ez az első epimer.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,55-2,02 (6H, m), 2,34 (3H, s), 2,97 (1H, dd, J = 7,2, 14,2 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 6,6, 11,6 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 3,27 (1H, dd, J =



7,6, 14,2 Hz), 3,78 (3H, s), 4,24 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 4,44 (1H, dd, $J = 6,0, 11,2$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,25 (1H, dd, $J = 2,4, 6,6$ Hz), 6,95 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 7,18 (2H, dd, $J = 5,2, 8,4$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 3,2$ Hz).

MS m/e (FAB): 469 (MH^+)

olvadáspont: 53-57 °C.

F-2. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(R)-1-oxo-2-acetil-tio-3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát [(103) képletű vegyület] előállítása

Az F-1. példában az első epimert követően második epimerként nyerjük az oszlopról a cím szerinti vegyületet, 37 %-os hozammal 486 mg terméket nyerünk.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,45-2,02$ (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,93 (1H, dd, $J = 6,8, 13,6$ Hz), 3,16 (1H, dd, $J = 6,8, 12,0$ Hz), 3,26 (1H, dd, $J = 2,4, 12,0$ Hz), 3,28 (1H, dd, $J = 8,8, 13,6$ Hz), 3,77 (3H, s), 4,19 (1H, dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz), 4,45 (1H, dd, $J = 6,2, 11,2$ Hz), 4,97 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,26 (1H, dd, $J = 2,4, 6,8$ Hz), 6,96 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,19 (2H, dd, $J = 5,6, 8,0$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 5,6$ Hz).

MS m/e (FAB): 469 (MH^+)

Olvadáspont: 55-60 °C.

F-3. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(2S)-1-oxo-2-acetil-tio-3-fenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát [(104) képletű vegyület] előállítása

430 mg, 1,76 mmól metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-amino-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát 17,6 ml metilén-

-kloridban készült oldatát jég-hűtéssel 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz egymást követően hozzáadunk 395 mg, 1,76 mmól, az F-4. szintézis példa szerint előállított (S)-2--acetyl-tio-3-phenyl-propionic acid, és 479 mg, 1,94 mmól N-ethoxy--carbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline (EEDQ). Ezután a jégfürdőt eltávolítjuk, a kapott elegyet nitrogéngáz atmoszférában szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Az elegyet ezután 2 x 10 ml 0,5 n vizes hidrogén-klorid-oldattal, 10 ml vízzel, 2 x 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-klorid-oldattal, majd 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az elegyet ezután szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid és etil-acetát 20:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 71 %-os hozammal 563 mg cím szerinti vegyületet nyerünk amorf terméként.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,50-2,03 (6H, m), 2,32 (3H, s), 2,99 (1H, dd, J = 7,6, 14,0 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 6,4, 12,0 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 7,6, 14,0 Hz), 3,78 (3H, s), 4,29 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 6,4, 10,4 Hz), 4,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,24 (1H, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 7,18-7,36 (6H, m).

MS m/e (FAB): 451 (MH^+)

Olvadáspont: az amorf forma miatt nem meghatározható.

F-4. Példa

Metil- $\{3R-[3\alpha,6\alpha(S^*),9a\beta]\}$ -6- $\{[(S)-1\text{-oxo-2-acetyl-tio-methyl-3-phenyl)-propyl}\text{-amino}\}$ -oktahidro-5-oxo-thiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát [(105) képletű vegyület] előállítása

375 mg, 1,53 mmól metil- $\{3R-[3\alpha,6\alpha(S^*),9a\beta]\}$ -6-amino-ok-

tahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát 15,3 ml metilén-kloridban készült oldatát jégűtéssel 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az oldathoz 365,8 mg, 1,54 mmól (S)-2-acetil-tio-metil-3-fenil-propionsavat és 418 mg, 1,69 mmól N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolint (EEDQ) adunk. Ezután a jégfürdőt eltávolítjuk, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában 6 órán át keverjük. Ezután az elegyet 2 x 10 ml, 0,5 n vizes hidrogén-klorid-oldattal, 10 ml vízzel, 2 x 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Eluensként metilén-klorid és etil-acetát 20:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 61 %-os hozammal 435 g cím szerinti vegyületet nyerünk ragadós anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,55-2,11 (6H, m), 2,32 (3H, s), 2,62-2,70 (1H, m), 2,82 (1H, dd, J = 6,8, 14,0 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 8,4, 14,0 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 8,8, 13,6 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 5,2, 13,6 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 6,8, 11,6 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 2,8, 11,6 Hz), 3,78 (3H, s), 4,40-4,44 (1H, m mint q), 4,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,20 (1H, dd, J = 2,8, 6,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,15-7,28 (5H, m).

MS m/e (FAB): 465 (MH^+)

Olvadáspont: az amorf forma miatt nem meghatározható.

F-5. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(2S,3S)-1-oxo-2-acetil-tio-3-metil-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát [(106) képletű vegyület] előállítása

225 mg, 0,92 mmól metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9 α]}-6-amino-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát 17 ml metilén-kloridban készült oldatát jégfürdőben 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz 193 mg, 1,01 mmól (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-pentánsav 6 ml metilén-kloridban készült oldatát, majd 296 mg, 1,20 mmól EEDQ-t adunk. A jégfürdőt eltávolítjuk, az elegyet nitrogéngáz atmoszférában szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. Ezután az elegyet némileg bepároljuk, a visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk, és a kapott oldatot 1 n vizes hidrogén-klorid-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 54 %-os hozammal 206 mg cím szerinti vegyületet nyerünk amorf termék formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,88 (3H, t, J = 7,6 Hz), 0,99 93H, d, J = 6,8 Hz), 1,10-1,22 (1H, m), 1,51-1,70 (2H, m), 1,82-2,14 (6H, m), 2,38 (3H, s), 3,20 (1H, dd, J = 6,4, 11,8 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 2,4, 11,8 Hz), 3,79 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 6,4, 10,4 Hz), 5,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 6,0 Hz).

F-6. - F-13. Példák

A következő F-6. - F-13. példák termékeit az F-1. - F-5. példák szerinti eljárásokkal állítjuk elő.

F-6. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S^{*}),9a β]}-6-{[(S)-1-oxo-2-acetil-tio-3-(4-metoxi-fenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]-azepin-3-karboxilát [(107) képletű vegyület] előállítása

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,55-2,04 (6H, m) (, 2,33 (3H, s), 2,94 (1H, dd, J = 7,6, 14,4 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 6,8, 11,6 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 7,2, 14,4 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 3,78 (6H, s), 4,24 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 6,0, 10,8 Hz), 4,99 (d, J = 8,8 Hz), 5,24 (1H, dd, J = 2,4, 6,8 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 6,4 Hz).

MS m/e (FAB): 481 (MH⁺)

Olvadáspont: az amorf forma miatt nem meghatározható.

F-7. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S^{*}),9a β]}-6-{[(S)-1-oxo-2-acetil-tio-3-(1,4-bifenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát [(108) képletű vegyület] előállítása

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,50-2,05 (6H, m), 2,35 (3H, s), 3,05 (1H, dd, J = 7,6, 14,4 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 6,6, 12,0 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 7,6, 14,4 Hz), 3,77 (3H, s), 4,32 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 6,4, 11,6 Hz), 4,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,21 (1H, dd, J = 2,4, 6,6 Hz), 7,26-7,60 (10H, m).

MS m/e (FAB): 527 (MH⁺)

Olvadáspont: 68-72 °C.

F-8. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S^{*}),9a β]}-6-{[(R)-1-oxo-2-acetil-tio-3-(1,4-bifenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]-azepin-3-karboxilát [(109) képletű vegyület] előállítása

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,46-2,00 (6H, m), 2,34 (3H, s), 3,01 (1H, dd, J = 7,2, 14,0 Hz), 3,15 (1H, dd, J = 6,4, 12,0 Hz), 3,25 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 3,36 (1H, dd, J = 8,8, 14,0 Hz), 3,76 (3H, s), 4,28 (1H, dd, J = 7,2, 8,8 Hz), 4,45-4,49 (1H, m mint q), 4,97-4,99 (1H, m mint d), 5,26 (1H, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 7,29-7,59 (10H, m).

MS m/e (FAB): 527 (MH^+)

Olvadáspont: 77-80 °C.

F-9. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9 α]}-6-{[(S)-1-oxo-2-acetil-tio-3-(2-tienil-propil)-amino]-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]-azepin-3-karboxilát [(110) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,50-1,70 (2H, m), 1,86-2,08 (4H, m), 2,36 (3H, s), 3,18 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 2, 12 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 7, 14 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 7, 14 Hz), 3,78 (3H, s), 4,30 (1H, d, J = 7 Hz), 4,49 (1H, dd, J = 6, 10 Hz), 5,00 (1H, d, J = 9 Hz), 5,26 (1H, dd, J = 2, 6 Hz), 6,86 (1H, széles d, J = 4 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 3, 5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2, 5 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 6 Hz).

F-10. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9 α]}-6-{[(2S,3S)-1-oxo-2-acetil-tio-3-metil-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]-azepin-3-karboxilát [(111) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,91 (3H, t, J = 7 Hz), 0,92 (3H, d, J = 7 Hz), 1,27 (1H, m), 1,44 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,88-2,06 (5H, m), 2,07 (1H, kvint, J = 7 Hz), 2,40 (3H, s), 3,19 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 2, 12 Hz), 3,80 (3H, s), 4,07 (1H, d, J = 7 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 6, 10 Hz),

5,02 (1H, d, J = 9 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2, 6 Hz), 7,51 (1H, d, J = 6 Hz).

F-11. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(S)-1-oxo-2-acetil-tio-3-butyl]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]-azepin-3-karboxilát [(112) képletű vegyület] előállítás

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,98 (3H, t, J = 7 Hz), 1,67 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,86-2,06 (6H, m), 2,37 (3H, s), 3,19 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 2, 12 Hz), 3,79 (3H, s), 3,96 (1H, t, J = 6 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 6, 10 Hz), 5,02 (1H, d, J = 9 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2, 6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 6 Hz).

F-12. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(S)-1-oxo-2-acetil-tio-3-metil-butyl]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]-azepin-3-karboxilát [(113) képletű vegyület] előállítás

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,97 (3H, d, J = 7 Hz), 1,02 (3H, d, J = 7 Hz), 1,65 (1H, m), 1,88-2,06 (4H, m), 2,35 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,20 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 2, 12 Hz), 3,80 (3H, s), 3,91 (1H, d, J = 7 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 6, 10 Hz), 5,02 (1H, d, J = 9 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2, 6 Hz), 7,40 (1H, d, J = 6 Hz).

F-13. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(S)-1-oxo-2-acetil-tio-3,3-dimetil-butyl]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]-azepin-3-karboxilát [(114) képletű vegyület] előállítás

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,02 (9H, s), 1,63 (1H, m), 1,88-2,09 (5H, m), 2,17 (3H, s), 3,20 (1H, dd, J = 6, 12 Hz),

3,28 (1H, dd, J = 2, 12 Hz), 3,77 (1H, s), 3,80 (3H, s), 4,57 (1H, dd, J = 6, 10 Hz), 5,03 (1H, d, J = 9 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2, 6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 6 Hz).

F-14. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(S)-1-Oxo-2-tio-3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(115) képletű vegyület] előállítása

384 mg, 0,82 mmól, az F-1. példa szerint előállított metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(S)-1-oxo-2-acetil-tio-3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilátot lombikba viszünk, és nitrogéngázzal jól átöblítünk. Ezután 1,95 ml gáztalanított tetrahidrofuránt és 11,7 ml metanolt adunk hozzá, majd a lombikot 0 °C hőmérsékletre hűtjük. A kapott elegyhez 6,6 ml gáztalanított 1 n vizes lítium-hidroxid-oldatot adunk, és a kapott elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután az elegyet ismét 0 °C hőmérsékletre hűtjük, 10 ml 1 n vizhes hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá, és a kapott elegyet 2 x 50 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist 30 ml telített vizes nátrium-kloriddal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. A szerves fázist szűrjük, a szűrletet vákuumban némileg bepároljuk, majd a visszamaradó anyaghoz 50 ml toluolt adunk, és ismét bepároljuk. A visszamaradó anyagot kevés, mintegy 1 ml kloroformban és mintegy 1 ml diizopropiléterben oldjuk, és kristályosítjuk. A kapott kristályokhoz 3 ml hexánt adunk, azzal eldörzsöljük, majd szűrjük, a szilárd anyagot vákuumban szárítjuk. Így 107 %-os hozammal 362 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,55-1,68 (1H, m), 1,90-2,06 (6H, m), 3,09 (1H, dd, J = 6,8, 14,0 Hz), 3,18-3,25 (2H, m), 3,34 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 3,51-3,56 (1H, m mint q), 4,52 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 5,03 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,26 (1H, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 6,97 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, dd, J = 5,8, 8,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 6,0 Hz).

MS m/e (FAB): 413 (MH^+)

Olvadáspont: 209-211 °C.

F-15. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(S,3S)-1-Oxo-2-tio-3-metil-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(116) képletű vegyület] előállítása

200 mg, 0,48 mmól, az F-5. példa szerint előállított metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(2S,3S)-1-oxo-2-acetil-tio-3-metil-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilátot lombikba viszünk, és 8 ml gáztalanított etanolt adunk hozzá. A lombikot nitrogéngáz atmoszférában 0 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 3,8 ml 1 n vizes lítium-hidroxid-oldatot viszünk bele. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 50 percig keverjük, majd 2,9 ml 2 n vizes hidrogén-karbonát-oldattal 0 °C hőmérsékleten megsavanyítjuk. A kapott elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot hexán és metilén-klorid elegyből kristályosítjuk. Így 87 %-os hozammal 150 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,00 (3H, d, J = 7 Hz), 1,24 (1H, m), 1,55-1,74 (2H, m), 1,87 (1H, d,

$J = 8 \text{ Hz}$), 1,90-2,10 (6H, m), 3,20 (1H, dd, $J = 6, 12 \text{ Hz}$), 3,24 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 3,36 (1H, dd, $J = 2, 12 \text{ Hz}$), 4,62 (1H, dd, $J = 6, 10 \text{ Hz}$), 5,07 (1H, t-szerű, $J = 6 \text{ Hz}$), 5,29 (1H, dd, $J = 2, 6 \text{ Hz}$), 7,69 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$).

F-16. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(R)-1-Oxo-2-tio-3-(4-fluor-fenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(117) képletű vegyület] előállítása

Az F-2. példa szerint előállított vegyületet az F-14. példa szerinti módon reagáltatva nyerjük a cím szerinti vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,44\text{-}1,56$ (1H, m), 1,82-2,03 (5H, m), 2,08 (1H, d, $J = 9,2 \text{ Hz}$), 3,03 (1H, dd, $J = 6,8, 14,0 \text{ Hz}$), 3,20 (1H, dd, $J = 6,8, 11,6 \text{ Hz}$), 3,25 (1H, dd, $J = 8,0, 14,0 \text{ Hz}$), 3,34 (1H, dd, $J = 2,0, 11,6 \text{ Hz}$), 3,45 (1H, q, $J = 8,0 \text{ Hz}$), 4,53 (1H, dd, $J = 6,4, 10,8 \text{ Hz}$), 5,02-5,04 (1H, m), 5,27 (1H, dd, $J = 2,0, 6,8 \text{ Hz}$), 6,97 (2H, t, $J = 8,6 \text{ Hz}$), 7,17 (2H, dd, $J = 5,4, 8,6 \text{ Hz}$), 7,34 (1H, d, $J = 6,0 \text{ Hz}$).

MS m/e (FAB): 413 (MH^+)

Olvadáspont: 98-105 °C.

F-17 - F-26. példák

Az F-17. - F-26. példák szerinti vegyületeket az előzőekben az F-14. és F-15. példákban leírt eljárással állítjuk elő az F-3., F-4. és F-6. - F-13. példák szerint előállított vegyületek alkalmazásával.

F-17. Példa

**{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(S)-1-Oxo-2-tio-3-fenil-propil]-
-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(118)
képletű vegyület] előállítás**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,53-1,68 (1H, m), 1,88-2,07 (6H, m), 3,10 (1H, dd, J = 6,8, 13,6 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 6,6, 12,0 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 6,8, 13,6 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 3,59 (1H, q, J = 6,8 Hz), 4,51-4,56 (1H, m mint dd), 5,02-5,04 (1H, m mint t), 5,26 (1H, dd, J = 2,4, 6,6 Hz), 7,17-7,30 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 6,0 Hz).

MS m/e (FAB): 395 (MH^+)

Olvadáspont: 232-235 °C.

F-18. Példa

**{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(S)-1-Oxo-2-tio-metil-3-fenil-
-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(119) képletű vegyület] előállítás**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,46 (1H, t, J = 8,4 Hz), 1,59-1,70 (1H, m), 1,84-2,14 (5H, m), 2,55-2,68 (2H, m), 2,76-2,83 (2H, m), 2,97 (1H, dd, J (= 7,0, 13,4 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 6,8, 12,0 Hz), 3,35 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 4,54-4,59 (1H, m mint q), 5,02-5,05 (1H, m mint t), 5,24 (1H, dd, J = 2,4, 6,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,12-7,30 (5H, m).

MS m/e (FAB): 409 (MH^+)

Olvadáspont: 210-212 °C.

F-19. Példa

**{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(S)-1-Oxo-2-tio-3-(4-metoxi-
-fenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-
-karbonsav [(120) képletű vegyület] előállítás**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,55-1,68 (1H, m), 1,88-2,09



(6H, m), 3,07 (1H, dd, $J = 6,8, 14,4$ Hz), 3,18 (1H, dd, $J = 6,8, 14,4$ Hz), 3,20 (1H, dd, $J = 6,8, 12,0$ Hz), 3,34 (1H, dd, $J = 2,4, 12,0$ Hz), 3,55 (1H, dt, $J = 8,8, 6,8$ Hz), 3,79 (3H, s), 4,52-4,56 (1H, m mint dd), 5,02-5,05 (1H, m mint t), 5,25 (1H, dd, $J = 2,4, 6,8$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 6,4$ Hz).

MS m/e (FAB): 425 (MH^+)

Olvadáspont: 182-183 °C.

F-20. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(S)-1-Oxo-2-tio-3-(1,4-bifenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(121) képletű vegyület] előállítás

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,55-1,67$ (1H, m), 1,88-2,08 (5H, m), 2,06 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,12 (1H, dd, $J = 6,8, 12,0$ Hz), 3,16 (1H, dd, $J = 6,8, 14,0$ Hz), 3,26-3,31 (2H, m), 3,60 (1H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,50-4,54 (1H, m mint q), 5,00-5,03 (1H, m), 5,20 (1H, dd, $J = 2,4, 6,8$ Hz), 7,28-7,59 (10H, m).

MS m/e (FAB): 471 (MH^+)

Olvadáspont: 106-117 °C.

F-21. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(R)-1-Oxo-2-tio-3-(1,4-bifenil)-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(122) képletű vegyület] előállítás

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,44-1,56$ (1H, m), 1,84-2,00 (5H, m), 2,12 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 3,08 (1H, dd, $J = 6,4, 14,0$ Hz), 3,16 (1H, dd, $J = 6,8, 12,0$ Hz), 3,29-3,50 (2H, m), 3,50-3,55 (1H, m mint q), 4,52-4,57 (1H, m mint dd), 5,01-5,04 (1H, m), 5,25 (1H, dd, $J = 2,4, 6,8$ Hz), 7,26-7,58 (10H, m).

MS m/e (FAB): 471 (MH⁺)

Olvadáspont: 109-116 °C.

F-22. Példa

**{3R-[3 α ,6 α (S^{*}),9a β]}-6-{[(S)-1-Oxo-2-tio-3-(2-tienil)-
-propil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-
-karbonsav [(123) képletű vegyület] előállítás**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,64 (1H, m), 1,90-2,12 (5H, m), 2,09 (1H, d, J = 8 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 2, 12 Hz), 3,44 (2H, d, J = 6 Hz), 3,58 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J = 6, 10 Hz), 5,05 (1H, m), 5,26 (1H, dd, J = 2, 6 Hz), 6,87 (1H, széles d, J = 4 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 3, 5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2, 5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 6 Hz).

F-23. Példa

**{3R-[3 α ,6 α (S^{*}),9a β]}-6-{[(S,3R)-1-Oxo-2-tio-3-metil-
pentil-amino]-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav
[(124) képletű vegyület] előállítás**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 1,30 (1H, m), 1,49 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,76 (1H, d, J = 8 Hz), 1,90-2,14 (6H, m), 3,22 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 3,32-3,42 (2H, m), 4,62 (1H, dd, J = 6, 10 Hz), 5,06 (1H, m), 5,30 (1H, dd, J = 2, 6 Hz), 7,94 (1H, d, J = 6 Hz).

F-24. Példa

**{3R-[3 α ,6 α (S^{*}),9a β]}-6-[(S)-1-Oxo-2-tio-3-butyl-amino]-
-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(125) képletű
vegyület] előállítás**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70 (1H, m), 1,79 (1H, m), 1,90-2,10 (7H, m), 3,19-3,30 (2H, m), 3,35 (1H, dd, J = 2, 12 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 6, 10 Hz), 5,06

(1H, m), 5,29 (1H, dd, J = 2, 6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 6 Hz).

F-25. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-[(S)-1-Oxo-2-tio-3-metil-butyl-amino]-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(126) képletű vegyület] előállítás

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 1,03 (3H, d, J = 7 Hz), 1,69 (1H, m), 1,85 (1H, d, J = 9 Hz), 1,90-2,10 (5H, m), 2,25 (1H, szeptett, J = 7 Hz), 3,16-3,26 (2H, m), 3,35 (1H, dd, J = 2, 12 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 6, 10 Hz), 5,06 (1H, t-szerű, J = 6 Hz), 5,30 (1H, dd, J = 2, 8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 6 Hz).

F-26. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-[(S)-1-Oxo-2-tio-3,3-dimetil-butyl-amino]-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(127) képletű vegyület] előállítás

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,06 (9H, s), 1,74 (1H, m), 1,85-2,10 (5H, m), 3,25-3,35 (3H, m), 4,58 (1H, m), 5,17-5,25 (2H, m).

101. Példa

Metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-1-oxo-3-fenil-butyl]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(128) képletű vegyület] előállítás

(a) (4S)-3-[(3R)-1-oxo-3-fenil-butyl]-4-fenil-metil-2-oxazolidinon [(129) képletű vegyület] előállítás

5,96 g (R)-3-fenil-vajsavat 90 ml diklór-metánban oldunk, és néhány csepp dimetil-formamidot adunk hozzá. A kapott elegyhez 9,5 ml oxalil-kloridot adunk, és szobahőmérsékleten 0,5 órán át keverjük, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot

60 ml tetrahydrofuranban oldjuk, majd 6,44 g (S)-4-fenil-metil-2-oxazolidinon 120 ml tetrahydrofuranban készült oldatát adjuk hozzá. A kapott oldatba nitrogéngáz atmoszféra alatt -70 °C hőmérsékleten 14,5 ml 2,5 mól/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk. Az elegyet azonos hőmérsékleten 20 percig keverjük, majd a sav-klorid tetrahydrofuranban készült oldatát adjuk hozzá. Ezután a kapott elegyet -70 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, és szobahőmérsékletre melegítjük. Az elegyet bepároljuk, a visszamaradó anyaghoz etil-acetátot adunk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, így 83 %-os hozammal 9,7 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,33-7,18 (8H, m), 7,07 (2H, dd, J = 2, 8 Hz), 4,63 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 3,45 (2H, m), 3,08 (2H, m), 2,59 (1H, 1H, dd, J = 14, 9 Hz), 1,36 (3H, d, J = 7 Hz).

(b) (4S)-3-[(2S,3S)-2-bróm-1-Oxo-3-fenil-butil]-4-fenil-metil-2-oxazolidinon [(130) képletű vegyület] előállítás

3,25 g (4S)-3-[(3R)-1-oxo-3-fenil-butil-4-fenil-metil]-2-oxazolidinont 50 ml diklór-metánban oldunk. Az oldathoz 10 ml diizopropil-etil-amint és 12,5 ml di(n-butil)-bór-trifluor-metánszulfonsavat adunk nitrogéngáz atmoszférában, -70 °C hőmérsékleten. A kapott elegyet ezen a hőmérsékleten 15 percig, majd 0 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután az elegyet -70 °C hőmérsékletre hűtjük, külön edényben 20 ml diklór-metánban 3,64 g N-bróm-szukcinimidet szuszpendálunk, és a szuszpen-

zióhoz -70 °C hőmérsékleten hozzáadjuk a fenti elegyet. Az így kapott elegyet -70 °C hőmérsékleten 1,25 órán át keverjük, majd 0,5 n nátrium-szulfátot tartalmazó telített vizes nátrium-klorid-oldatba öntjük. A kapott elegyet diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, majd szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk. Így 85 %-os hozammal 3,43 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,38-7,24 (10H, m), 5,96 (1H, d, J = 10 Hz), 4,76 (1H, m), 4,23 (2H, m), 3,57 (1H, dd, J = 10, 7 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 14, 3 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 14, 10 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7 Hz).

(c) (4S)-3-[(2R,3S)-2-azido-1-oxo-3-fenil-butil]-4-fenil-metil-2-oxazolidinon [(131) képletű vegyület] előállítás

6,43 g (4S)-3-[(2S,3S)-2-bróm-1-oxo-3-fenil-butil]-4-fenil-metil-2-oxazolidinont 80 ml diklór-metánban oldunk. A kapott oldathoz 0 °C hőmérsékleten hozzáadjuk 7,58 g tetrametil-guanidinium-azid 20 ml diklór-metánban készült oldatát, majd az így kapott oldatot 0 °C hőmérsékleten 1 órán át, majd szobahőmérsékleten 2,5 napon át keverjük, ezután visszafolyató hűtő alatt 8 órán át forraljuk. A reakcióelegyhez telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, és az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk. Így 74 %-os hozammal 4,33 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,37-7,22 (8H, m), 6,99 (2H,

dd, $J = 8, 2 \text{ Hz}$), 5,37 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 4,60 (1H, m), 4,12 (1H, dd, $J = 9, 9 \text{ Hz}$), 3,45 (1H, m), 2,80 (1H, dd, $J = 14, 4 \text{ Hz}$), 1,98 (1H, dd, $J = 14, 10 \text{ Hz}$), 1,50 (3H, d, $J = 7 \text{ Hz}$).

(d) (2R,3S)-2-azido-3-fenil-vajsav [(132) képletű vegyület] előállítása

4,32 g (4S)-3-(2R,3S)-2-azido-1-oxo-3-fenil-butyl]-4-fenil-metil-2-oxazolidinont 60 ml 4:1 arányú tetrahidrofurán/víz elegyben oldunk. A kapott oldathoz 7,75 ml 30 %-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot és 38 ml, 0,73 g lítium-hidroxidot tartalmazó vizes oldatot adunk 0 °C hőmérsékleten. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 9,58 g nátrium-szulfidot tartalmazó 57 ml vizes oldatot adunk hozzá. Az elegyről a tetrahidrofuránt vákuumban lepároljuk, a vizes fázist diklór-metánnal mossuk, majd pH-ját koncentrált hidrogén-kloriddal 1-re állítjuk be, ezután az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Így 95 %-os hozammal 2,30 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,37\text{-}7,27$ (5H, m), 4,09 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 3,39 (1H, dq, $J = 7, 7 \text{ Hz}$), 1,39 (3H, d, $J = 7 \text{ Hz}$).

(e) (2R,3S)-2-amino-3-fenil-vajsav [(133) képletű vegyület] előállítása

2,20 g (2R,3S)-2-azido-3-fenil-vajsavat 40 ml metanolban oldunk, és az oldathoz 2,71 g ammónium-formiátot és 0,36 g 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort (víztartalmú készítmény) adunk, majd az elegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten reagáltatjuk. A katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a visszamaradó anyaghoz 300 ml 1:9 arányú metanol/diklór-me-

tán elegyet adunk, majd az elegyet extraháljuk. Az extraktumot bepároljuk, így 2,43 g cím szerinti vegyületet nyerünk nyerstermék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,32-7,16 (5H, m), 3,78 (1H, d, J = 5 Hz), 3,38 (1H, m), 1,23 (3H, d, J = 7 Hz).

(f) (2R,3S)-2-bróm-3-fenil-vajsav [(134) képletű vegyület] előállítás

1,70 g (2R,3S)-2-amino-3-fenil-vajsavat 7,2 ml víz és 10,5 ml 47 %-os hidrogén-bromid elegyében oldunk. Az oldathoz $-10\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten 0,98 g nátrium-hipokloritot adunk, és a kapott elegyet $0\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten 30 percig, majd szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután az elegyhez vizet és dietil-étert adunk, majd extraháljuk. Az éteres fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Így 1,84 g cím szerinti vegyületet nyerünk nyersterméként.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,38-7,18 (5H, m), 4,35 (1H, d, J = 10 Hz), 3,36 (1H, m), 1,23 (3H, d, J = 7 Hz).

(g) (2S,3S)-2-acetil-tio-3-fenil-vajsav [(135) képletű vegyület] előállítás

1,80 g, 7,35 mmól (2R,3S)-2-bróm-3-fenil-vajsavat 40 ml acetonitrilben oldunk, és a kapott oldathoz $-10\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten 1,01 g, 88,2 mmól kálium-tioacetátot adunk. A kapott elegyet $0\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten 30 percig, majd szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük, az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, és az oldatot bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz dietil-étert és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd a cím szerinti vegyületet vízzel extraháljuk. A vizes fázis pH-ját

híg hidrogén-kloriddal 1-re állítjuk, majd az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Így 1,52 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,40-7,18 (5H, m), 4,42 (1H, d, J = 10 Hz), 3,33 (1H, m), 2,25 (3H, s), 1,43 (3H, d, J = 7 Hz).

(h) Metil- $\{3\text{R}-[3\alpha, 6\alpha(\text{S}^*), 9\alpha\beta]\}$ -6- $\{[(2\text{S}, 3\text{S})\text{-2-acetil-tio-1-oxo-3-fenil-butyl}]\text{-amino}\}$ -oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát [(136) képletű vegyület] előállítása

0,3 g, 1,23 mmól metil- $\{3\text{R}-[3\alpha, 6\alpha(\text{S}^*), 9\alpha\beta]\}$ -6-amino-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilátot 10 ml diklór-metánban oldunk, és a kapott oldathoz 0 °C hőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában egymást követően hozzáadunk 10 ml diklór-metánban oldott 0,32 g, 1,35 mmól (2S,3S)-2-acetil-tio-3-fenil-vajsavat, majd 0,43 g, 1,6 mmól EEDQ-t. A kapott elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük, majd egymást követően 1 n hidrogén-kloriddal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Így 0,27 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,34-7,15 (5H, m), 5,28 (1H, dd, J = 6, 2 Hz), 5,02 (1H, d, J = 9 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11, 7 Hz), 4,22 (1H, d, J = 10 Hz), 3,79 (3H, s), 3,45 (1H, m), 3,28 (1H, dd, J = 12, 3 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 12, 7 Hz), 2,23 (3H, s), 2,04-1,88 (6H, m), 1,37 (3H, d, J = 7 Hz).

102. Példa

(3S)-{[(2S,3S)-2-Acetil-tio-1-Oxo-3-fenil-butil]-amino}-1-
-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on
[(137) képletű vegyület] előállítás

0,40 g, 1,53 mmól (3S)-amino-1-etoxi-karbonil-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on-t és 0,40 g, 1,68
mmól, a 101 (g) példa szerint előállított (2S,3S)-2-acetil-tio-
-3-fenil-vajsavat a 101 (h) példában leírt módon reagáltatunk.
Így 0,37 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,32-7,10 (9H, m), 6,99 (1H,
d, J = 7 Hz), 4,77 (1H, d, J = 17 Hz), 4,50 (1H, m), 4,34 (1H,
d, J = 17 Hz), 4,22-4,13 (3H, m), 3,42-3,30 (2H, m), 2,71-2,54
(2H, m), 2,22 (3H, s), 1,81 (1H, m), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz),
1,25 (3H, t, J = 7 Hz).

103. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9 α]}-6-{[(2S,3S)-1-Oxo-3-fenil-2-tio-
-butil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav
[(138) képletű vegyület] előállítás

0,25 g, 0,539 mmól, a 101. példa szerint előállított
metil-{3R,[3 α ,6 α (S*),9 α]}-6-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-1-oxo-3-
-fenil-butil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-
karboxilátot 10 ml etanolban oldunk. Az oldathoz nitrogéngáz
atmoszférában, 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 10 ml 1 n vizes
lítium-hidroxid-oldatot, majd szobahőmérsékleten 1 órán át ke-
verjük, ezután 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és pH-ját híg hidro-
gén-kloriddal 1-re állítjuk. Az elegyről vákuumban az etanolt
lepároljuk, a visszamaradó anyaghoz vizet és diklór-metánt
adunk, majd extraháljuk. A szerves fázist telített vizes ná-

rium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Így 0,15 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,61 (1H, d, J = 6 Hz), 7,34-7,18 (5H, m), 5,29 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 5,06 (1H, m), 4,62 (1H, dd, J = 11, 7 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 3,45 (1H, m), 3,35 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 12, 7 Hz), 2,10-1,90 (6H, m), 1,73 (1H, d, J = 8 Hz), 1,39 (3H, d, J = 7 Hz).

104. Példa

1-Karboxi-metil-3-{[(2S,3S)-1-oxo-3-fenil-2-tio-butil]-amino}-1H-[1]benzazepin-2-on [(139) képletű vegyület] előállítása

0,35 g, 0,726 mól, a 102. példa szerint előállított (3S)-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-1-oxo-3-fenil-butil]-amino}-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-ont 10 ml etanolban oldunk. Az oldathoz nitrogéngáz atmoszférában, 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 10 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatot, és a kapott elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd pH-ját 0 °C hőmérsékleten hidrogén-klorid hozzáadásával 1-re állítjuk. Az elegyhez ezután vizet adunk, a kicsapódott kristályokat kiszűrjük, így 0,25 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,34-7,13 (9H, m), 4,68 (1H, d, J = 17 Hz), 4,52 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 17 Hz); 3,47 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 3,41 (1H, dq, J = 8, 7 Hz), 3,23 (1H, m), 2,71-2,56 (2H, m), 1,83 (1H, m), 1,69 (1H, d, J = 8 Hz), 1,34 (3H, d, J = 7 Hz).

105. Példa

Metil- $\{3R-[3\alpha,6\alpha(S^*),9a\beta]\}$ -6- $\{[(2S,3S)$ -2-acetil-tio-1-oxo-3,4-dimetil-pentil]-amino $\}$ -oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát [(140) képletű vegyület] előállítás

(a) (2S,3S)-2-acetil-tio-3,4-dimetil-pentánsav [(201) képletű vegyület] előállítás

A 101 (a) - (g) példában leírt eljárás szerint 3,70 g, 28,2 mmól (R)-3,4-dimetil-pentánsav kiindulási anyag alkalmazásával 1,2 g (2S,3S)-2-acetil-tio-3,4-dimetil-pentánsavat nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,21 (1H, d, J = 8 Hz), 2,38 (3H, s), 1,87 (1H, m), 1,63 (1H, m), 0,97 (3H, d, J = 7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 0,80 (3H, d, J = 7 Hz).

(b) Metil- $\{3R-[3\alpha,6\alpha(S^*),9a\beta]\}$ -6- $\{[(2S,3S)$ -2-acetil-tio-1-oxo-3,4-dimetil-pentil]-amino $\}$ -oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]-azepin-3-karboxilát [(141) képletű vegyület] előállítás

0,275 g, 1,35 mmól, az előzőek szerint előállított (2S,3S)-2-acetil-tio-3,4-dimetil-pentánsavat és 0,300 g, 1,23 mmól metil- $\{3R-[3\alpha,6\alpha(S^*),9a\beta]\}$ -6-amino-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilátot a 101. (h) példa szerinti eljárással reagáltatunk. Így 0,260 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5,28 (1H, dd, J = 6, 2 Hz), 5,02 (1H, d, J = 9 Hz), 4,54 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 9 Hz), 3,79 (3H, s), 3,28 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 13, 7 Hz), 2,36 (3H, s), 2,10 - 1,87 (6H, m), 1,72-1,60 (2H, m), 0,94 (3H, d, J = 7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 7 Hz), 0,75 (3H, d, J = 7 Hz).

(3S)-{[(2S,3S)-2-Acetil-tio-3,4-dimetil-1-oxo-pentil]-amino}-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(142) képletű vegyület] előállítás

0,500 g, 1,91 mmól (3S)-amino-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on-t és 0,430 g, 2,1 mmól (2S,3S)-2-acetil-tio-3,4-dimetil-pentánsavat a 101 (h) példa szerinti módon reagáltatunk. Így 0,420 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,32-7,10 (4H, m), 4,78 (1H, d, J = 17 Hz), 4,50 (1H, m), 4,34 (1H, d, J = 17 Hz), 4,22-4,14 (3H, m), 3,87 (1H; d, J = 10 Hz), 3,42-3,32 (1H, m), 2,75-2,63 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,02-1,86 (3H, m), 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 0,91 (3H, d, J = 7 Hz), 0,85 (3H, d, J = 7 Hz), 0,72 (3H, d, J = 7 Hz).

107. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(2S,3S)-3,4-Dimetil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(143) képletű vegyület] előállítás

A 104. példában leírt módon, 0,200 g, 0,465 mmól, a 105. példa szerint előállított metil-{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-1-oxo-3,4-dimetil-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karboxilát kiindulási anyag alkalmazásával 0,150 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,42 (1H, d, J = 6 Hz), 5,29 (1H, dd, J = 6, 2 Hz), 5,07 (1H, m), 4,65 (1H, dd, J = 10, 6 Hz), 3,35 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 12, 7 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 2,25-1,92 (6H, m), 1,93 (1H, d, J = 9 Hz), 1,82-1,62 (2H, m), 0,95 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, d, J

= 7 Hz), 0,77 (3H, d, J = 7 Hz).

108. Példa

**1-Karboxi-metil-(3S)-{[(2S,3S)-3,4-dimetil-1-oxo-2-tio-
-pentil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]-benzazepin-2-on
[(144) képletű vegyület] előállítás**

A 104. példában leírt módon 0,300 g, 0,67 mmól, a 106. példa szerint előállított (3S)-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-3,4-dimetil-1-oxo-pentil]-amino}-1-etoxi-karbonil-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on kiindulási anyag alkalmazásával 0,200 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,36-7,13 (4H, m), 7,06 (1H, d, J = 7 Hz), 4,72 (1H, d, J = 17 Hz), 4,53 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 17 Hz), 3,28 (1H, m), 3,07 (1H, t, J = 9 Hz), 2,70 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,15 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,90 (1H, d, J = 8 Hz), 1,72 (1H, m), 0,91 (3H, d, J = 7 Hz), 0,79 (3H, d, J = 7 Hz), 0,72 (3H, d, J = 7 Hz).

109-138. Példák

A 109-138. példák szerinti vegyületeket a 101-108. példákban leírt eljárásokkal állítjuk elő, a megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával.

109. Példa

**{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S)-1-Oxo-2-tio-propil]-amino}-
-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-
benzazepin-4-karbonsav [(145) képletű vegyület] előállítás**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,65 (1H, d, J = 7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (1H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,38-7,33 (3H, m), 7,05 (1H, d, J = 8 Hz), 5,68 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,50 (1H, széles d), 5,23 (1H, széles d), 3,56 (1H, dd, J = 17, 6

Hz), 3,46 (1H, kvint, $J = 7$ Hz), 2,90 (1H, dd, $J = 17, 13$ Hz), 2,53 (1H, m), 2,32 (1H, m), 2,14 (1H, d, $J = 10$ Hz), 2,05-1,70 (4H, m), 1,46 (3H, d, $J = 7$ Hz).

110. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S)-4-Metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-karbonsav [(146) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,51$ (3H, m), 7,44 (2H, t-szerű, $J = 8$ Hz), 7,39-7,32 (3H, m), 7,08 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,71 (1H, kvint, $J = 6$ Hz), 5,52 (1H, m), 5,25 (1H, m), 3,60 (1H, dd, $J = 17, 6$ Hz), 3,37 (1H, q-szerű, $J = 7$ Hz), 2,91 (1H, dd, $J = 17, 13$ Hz), 2,55 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,05-1,72 (6H, m), 2,03 (1H, d, $J = 8$ Hz), 1,60 (1H, m), 0,96 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,92 (3H, d, $J = 7$ Hz).

111. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S)-1-Oxo-2-tio-butil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karbonsav [(147) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,59$ (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,44 (2H, t-szerű, $J = 8$ Hz), 7,39-7,32 (3H, m), 7,09 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,71 (1H, kvint, $J = 6$ Hz), 5,54 (1H, m), 5,26 (1H, m), 3,62 (1H, dd, $J = 17, 6$ Hz), 3,27 (1H, q-szerű, $J = 7$ Hz), 2,94 (1H, dd, $J = 17, 13$ Hz), 2,56 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,08-1,72 (6H, m), 2,04 (1H, d, $J = 8$ Hz), 1,04 (3H, t, $J = 7$ Hz).

112. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[1-Oxo-2-fenil-2-tio-etil]-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-

benzazepin-4-karbonsav (A izomer) [(148) képletű vegyület, A:B = 2:1] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,57-7,26 (13H, m), 7,19 (1H, d, J = 8 Hz), 5,78 (1H, dd, J = 9, 6 Hz), 5,67 (1H, m), 5,16 (1H, d-szerű), 3,50 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,58 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,15-1,76 (4H, m).

113. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(1-Oxo-2-fenil-2-tio-etil)-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karbonsav (B izomer) [(149) képletű vegyület, A:B = 1:2] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,57-7,27 (13H, m), 7,08 (1H, d, J = 8 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 9, 6 Hz), 5,67 (1H, m), 5,20 (1H, d-szerű), 3,49 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,60 (1H, m), 2,42 (1H, m), 2,17-1,75 (4H, m).

114. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2R)-3-Metil-1-oxo-2-tio-butyl)-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-karbonsav [(150) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,51 (1H, d, J = 8 Hz), 7,47-7,24 (7H, m), 7,03 (1H, d, J = 8 Hz), 5,67 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,47 (1H, m), 5,20 (1H, d-szerű), 3,57 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,09 (1H, t, J = 7 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,50 (1H, m), 2,31 (1H, m), 2,20 (1H, szextett, J = 7 Hz), 2,02-1,50 (4H, m), 1,85 (1H, d, J = 8 Hz), 1,01 (3H, d, J = 7 Hz), 0,98 (3H, d, J = 7 Hz).

115. Példa

{3R-[3 α ,6 α (R*),9a β]}-6-{[1-Oxo-3-fenil-(2S)-tio-propil]-amino}-2,2-dimetil-5-oxo-oktahidrotiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(151) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,61 (1H, d, J = 6 Hz), 7,31-7,19 (5H, m), 5,12 (1H, d, J = 10 Hz), 4,74 (1H, s), 4,53 (1H, dd-szerű, J = 12, 6 Hz), 3,60 (1H, dt, J = 9, 7 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 14, 6 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 14, 7 Hz), 2,25-2,13 (1H, m), 1,99 (1H, d, J = 9 Hz), 2,07-1,84 (4H, m), 1,60-1,50 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,51 (3H, s).

116. Példa

{3R-[3 α ,6 α (R*),9a β]}-6-{[3-metil-1-oxo-(2S)-tiobutil]-amino}-2,2-dimetil-5-oxo-oktahidrotiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(152) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,81 (1H, d, J = 6 Hz), 5,15 (1H, d, J = 10 Hz), 4,79 (1H, s), 4,61 (1H, m), 3,21 (1H, dt, J = 9, 6 Hz), 2,33-1,88 (6H, m), 1,83 (1H, d, J = 9 Hz), 1,69-1,57 (1H, m), 1,56 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,04 (3H, d, J = 7 Hz), 0,98 (3H, d, J = 7 Hz).

117. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S,3S)-3-Metil-1-oxo-2-tiopentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(153) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,44 (2H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,38-7,32 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 8 Hz), 5,71 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,52 (1H, széles d), 5,23 (1H, m), 3,58 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,39 (1H, dd, J = 9, 7 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,54 (1H,

m), 2,32 (1H, m), 2,12 (1H, szeptett, $J = 7$ Hz), 2,00 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,80 (1H, d, $J = 8$ Hz), 1,82-1,70 (2H, m), 1,51 (1H, m), 1,34 (1H, m), 0,97 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,93 (3H, t, $J = 7$ Hz).

118. Példa

{3S-[3 α ,6 α (R*),9a β]}-6-{[3-(4-Metoxi-fenil)-1-oxo-2(S)-tio-propil]-amino}-2,2-dimetil-5-oxo-oktahidrotiazol[3,2-a]-azepin-3-karbonsav [(154) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,63$ (1H, d, $J = 6$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4,74 (1H, s), 4,54 (1H, dd, $J = 11, 6$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,57 (1H, dt, $J = 9, 7$ Hz), 3,18 (1H, dd, $J = 14, 6$ Hz), 3,07 (1H, dd, $J = 14, 7$ Hz), 2,25-2,14 (1H, m), 1,98 (1H, d, $J = 9$ Hz), 2,07-1,84 (4H, m), 1,60-1,50 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,51 (3H, s).

119. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S)-3-(4-Fluor-fenil)-1-oxo-2-tio-propil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidrotiazol[2,1-a][2]benzazepin-3-karbonsav [(155) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,37$ (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,46 (3H, t, $J = 8$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,35 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,29 (2H, dd, $J = 8, 6$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,12 (2H, t, $J = 8$ Hz), 5,62-5,71 (2H, m), 5,05 (1H, m), 3,94 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,19 (1H, dd, $J = 14, 7$ Hz), 2,95 (1H, dd, $J = 17, 13$ Hz), 2,88-2,80 (2H, m), 2,52 (1H, m), 2,22 (1H, m), 1,96 (1H, m), 1,65-1,80 (3H, m).

120. Példa



{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-{[(2R)-3-(4-Fluor-fenil)-1-oxo-2-tio-propil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-piridol[2,1-a][2]benzazepin-3-karbonsav [(156) képletű vegyület] előállítása

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,31 (1H, d, J = 7 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8 Hz), 7,46 (3H, t, J = 8 Hz), 7,39 (1H, s), 7,35 (1H, t, J = 8 Hz), 7,30 (2H, dd, J = 8, 6 Hz), 7,16 (2H, t, J = 8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8 Hz), 5,58-5,70 (2H, m), 5,06 (1H, m), 3,94 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J = 14, 9 Hz), 2,98-2,88 (2H, m), 2,63 (1H, dd, J = 17, 12 Hz), 2,49 (1H, m), 2,23 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,78-1,63 (3H, m).

121. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-{[(2S)-3-(5-Bróm-2-tienil)-1-oxo-2-tio-propil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-pirido[2,1-a][2]benzazepin-3-karbonsav [(157) képletű vegyület] előállítása

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,67 (1H, d, J = 8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (2H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,39-7,32 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,66 (1H, d, J = 4 Hz), 5,66 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,50 (1H, széles d), 5,22 (1H, m), 3,62-3,49 (2H, m), 3,36 (2H, d, J = 6 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,54 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,15 (1H, d, J = 10 Hz), 2,10-1,71 (4H, m).

122. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-{[(2S)-3-Fenil-1-oxo-2-tio-metil-propil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(158) képletű vegyület] előállítása

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,29 (1H, d, J = 7 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,46 (3H, t, J = 8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,38-7,17 (7H, m), 5,77-5,66 (2H, m), 5,04 (1H, d-szerű), 3,07-2,96 (2H, m), 2,90 (1H, m), 2,73-2,64 (2H, m), 2,55 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,24 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,78-1,67 (3H, m).

123. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S)-1-Oxo-2-tio-hexil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(159) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,55 (1H, d, J = 7 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,42 (1H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,40-7,28 (3H, m), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 5,71 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,52 (1H, széles d), 5,23 (1H, széles d), 3,61 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,30 (1H, q, J = 7 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,57 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,02 (1H, d, J = 10 Hz), 2,05-1,70 (6H, m), 1,50-1,20 (4H, m), 0,91 (3H, s).

124. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S)-3-(2-Tienil)-1-oxo-2-tio-propil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(160) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,67 (1H, d, J = 6 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (2H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,38-7,32 (3H,

m), 7,19 (1H, d, J = 4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 4 Hz), 6,90 (1H, d, J = 4 Hz), 5,66 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,49 (1H, széles d), 5,21 (1H, m), 3,64-3,54 (2H, m), 3,50-3,40 (2H, m), 2,84 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,54 (1H, m), 2,33 (1H, m), 2,15 (1H, d, J = 10 Hz), 2,10-1,70 (4H, m).

125. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S)-1-Oxo-2-tio-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karbonsav [(161) képletű vegyület] előállítás

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,57 (1H, d, J = 7 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,44 (1H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,38-7,32 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 8 Hz), 5,71 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,52 (1H, széles d), 5,23 (1H, széles d), 3,58 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,32 (1H, q, J = 7 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,54 (1H, m), 2,33 (1H, m), 2,09 (1H, d, J = 10 Hz), 2,10-1,67 (6H, m), 1,55-1,35 (2H, m), 0,94 (3H, t, J = 7 Hz).

126. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S)-3-(3-Metil-szulfonil-amino-fenil)-1-oxo-2-tio-propil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(162) képletű vegyület] előállítás

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,71 (1H, d, J = 7 Hz), 7,61 ((1H, m), széles s), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40 (2H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,36-7,28 (3H, m), 7,22 (1H, d, J = 8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8 Hz), 7,03-6,98 (3H, m), 5,68 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,45 (1H, széles d), 5,06 (1H, d-szerű), 3,63 (1H, m), 3,44 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,24-3,06 (2H, m), 2,90 (3H, s), 2,82 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,51 (1H, m), 2,32 (1H, m), 2,20 (1H, d, J =

10 Hz), 2,05-1,70 (4H, m).

127. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-{[(2S)-3-(3-Tienil)-1-oxo-2-tio-propil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(163) képletű vegyület] előállítás

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,64 (1H, d, J = 7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (2H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,37-7,32 (3H, m), 7,26 (1H, d, J = 8 Hz), 7,07 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 5 Hz), 5,64 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,47 (1H, széles d), 5,18 (1H, d-szerű), 3,62-3,45 (2H, m), 3,30-3,16 (2H, m), 2,80 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,52 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,09 (1H, d, J = 10 Hz), 2,04-1,67 (4H, m).

128. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-{[(2-Metil-oxo-2-tio-propil)-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karbonsav [(164) képletű vegyület] előállítás

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,11 (1H, d, J = 7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (1H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,38-7,32 (3H, m), 7,08 (1H, d, J = 8 Hz), 5,65 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,52 (1H, széles d), 5,23 (1H, széles d), 3,59 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,53 (1H, m), 2,32 (1H, m), 2,32 (1H, s), 2,06-1,70 (4H, m), 1,63 (3H, s), 1,64 (3H, s).

129. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-{[(2S)-3-(4-Metil-szulfonil-amino-fenil)-1-oxo-2-tio-propil]-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,-8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,83 és 7,53 (össz 1H, mind széles s), 7,60-7,02 (össz 12H, m), 6,89 és 6,80 (össz 1H, mind d, J = 8 Hz), 5,66 és 5,64 (össz 1H, mind kvint, J = 6 Hz), 5,44 (össz 1H, m), 5,08 és 4,97 (össz 1H, mind széles d), 3,54-3,00 (4H, m), 2,83 és 2,82 (össz 3H, mind s), 2,72 és 2,20 (össz 2H, m), 2,21 és 2,19 (össz 1H, mind d, J = 10 Hz), 2,04-1,90 (össz 4H, m).

130. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(2-Ciklohexil-1-oxo-2-tio-etil)-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-karbonsav (A) izomer [(165) képletű vegyület] előállítása

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,60 (1H, d, J = 7 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,44 (1H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,38-7,32 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 8 Hz), 5,62 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,43 (1H, széles d), 5,24 (1H, széles d), 3,59 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,35 (1H, q, J = 7 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,53 (1H, m), 2,33 (1H, m), 2,06-1,63 (9H, m), 1,91 (1H, d, J = 10 Hz), 1,34-1,96 (6H, m).

131. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-[(2-Ciklohexil-1-oxo-2-tio-etil)-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-karbonsav (B) izomer [(166) képletű vegyület] előállítása

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,53 (1H, d, J = 7 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,44 (1H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,38-7,32 (3H, m), 7,05 (1H, d, J = 8 Hz), 5,61 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,51 (1H, széles d), 5,21 (1H, széles d), 3,57 (1H, dd, J = 17, 6

Hz), 3,42 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,52 (1H, m), 2,31 (1H, m), 2,04-1,64 (9H, m), 1,90 (1H, d, J = 10 Hz), 1,36-1,95 (6H, m).

132. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12bS]}-7-{[(2-Ciklopentil-1-oxo-2-tio-etil)-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-karbonsav (A) izomer [(167) képletű vegyület] előállítása

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40-7,25 (6H, m), 7,02 (1H, d, J = 8 Hz), 5,66 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,47 (1H, m), 5,17 (1H, d-szerű), 3,54 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,13 (1H, t, J = 7 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,49 (1H, m), 2,33-2,20 (2H, m), 2,00-1,46 (10H, m), 1,97 (1H, d, J = 8 Hz), 1,37-1,23 (2H, m).

133. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12bS]}-7-{[(2-Ciklopentil-1-oxo-2-tio-etil)-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-karbonsav (B) izomer [(168) képletű vegyület] előállítása

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40-7,24 (6H, m), 7,03 (1H, d, J = 8 Hz), 5,67 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,47 (1H, m), 5,19 (1H, d-szerű), 3,57 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,31 (1H, t, J = 7 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,50 (1H, m), 2,36-2,22 (2H, m), 1,98 (1H, d, J = 8 Hz), 2,02-1,18 1(2H, m).

134. Példa

**{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2R)-3-(3-Tienil)-1-oxo-2-tio-
-propil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-
pirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(169) képletű vegyület]
előállítás**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,49 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (2H, t-szerű, J = 8 Hz), 7,39-7,32 (4H, m), 7,27 (1H, m), 7,08 (1H, széles d, J = 8 Hz), 7,02-6,96 (2H, m), 5,64 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,47 (1H, széles d), 5,18 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,40-3,25 (2H, m), 3,13 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,52 (1H, m), 2,31 (1H, m), 2,15 (1H, d, J = 10 Hz), 2,04-1,68 (4H, m).

135. Példa

**{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(3-Etil-1-oxo-2-tio-pentil)-ami-
no]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-
benzazepin-4-karbonsav [(170) képletű vegyület] előállítás**

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,42 és 8,38 (össz 1H, mind d, J = 7 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,46 (3H, t, J = 8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,35 (1H, t, J = 8 Hz), 7,18 (össz 1H, mind d, J = 8 Hz), 5,77-5,65 (össz 2H, m), 5,06 (össz 1H, d-szerű), 3,58 és 3,54 (össz 1H, mind t, J = 7 Hz), 3,30-3,17 (össz 1H, m), 2,58-2,47 (össz 1H, m), 2,23 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,80-1,60 (8H, m), 0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 0,82 (3H, t, J = 7 Hz).

136. Példa

**{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(3S)-3-Hidroxi-1-oxo-2-tio-bu-
til]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido-
[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(171) képletű vegyület] előál-
lítás**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,56-7,92 (1H, m), 7,52-7,30

(7H, m), 7,10-6,94 (1H, m), 5,81-5,66 (1H, m), 5,56-5,48 (1H, m), 5,26-5,19 (1H, m), 3,68-2,85 (3H, m), 2,53 (1H, széles d), 2,34 (1H, széles d), 2,08-1,70 (5H, m), 2,17 (össz 1H, mind d, J = 8 Hz), 2,05 és 2,17 (össz 1H, mind d, J = 8 Hz), 1,40 és 1,96 (össz 3H, mind d, J = 7 Hz).

137. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S,3S)-3-Metoxi-1-oxo-2-tio-butil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(172) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,84 (1H, d, J = 7 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (2H, t, J = 8 Hz), 7,38-7,31 (3H, m), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 5,61 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,53 (1H, m), 5,25 (1H, m), 3,70 (1H, kvint, J = 7 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,40 (3H, s), 3,39 (1H, t, J = 7 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,55 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,27 (1H, d, J = 8 Hz), 2,08-1,72 (4H, m), 1,30 (3H, d, J = 7 Hz).

138. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(3-Metil-1-oxo-2-tio-hexil)-amino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav [(173) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,70 és 7,61 (össz 1H, mind d, J = 7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (2H, t, J = 8 Hz), 7,40-7,30 (3H, m), 7,07 és 7,06 (össz 1H, mind d, J = 8 Hz), 5,71 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,52 (1H, m), 5,23 (1H, m), 3,59 (1H, m), 3,29 (1H, dd, J = 17, 12 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 17, 12 Hz), 2,54 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,10-1,94 (2H, m), 1,94-1,82 (1H, m), 1,80-1,70 (1H, m), 1,56 (1H, m), 1,41 (1H, m), 1,35-1,14 (2H,

m), 1,03 és 1,02 (Össz 3H, mind d, $J = 7$ Hz), 0,92 és 0,91 (Össz 3H, mind t, $J = 7$ Hz).

139. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S,3S)-3-Metil-2-(4-morfolinil)-acetyl-tio-1-oxo-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,-12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-trifluor-acetát [(174) képletű vegyület] előállítás

(a) Difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S,3S)-3-metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(175) képletű vegyület] előállítás

0,500 g, 0,730 mmól, a C-6. példa szerint előállított difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S,3S)-2-acetyl-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilátot 10 ml száraz etanolban oldunk, és az oldathoz jégűtés mellett hozzáadunk 10 ml 12 tömeg%-os etanolos ammónia oldatot. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyagot diklór-metánnal hígítjuk, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Így 99 %-os hozammal 0,468 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,72$ (1H, d, $J = 6$ Hz), 7,50-6,92 (17H, m), 6,70 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,30 (1H, s), 5,67 (1H, dt, $J = 13, 6$ Hz), 5,49 (1H, m), 5,42 (1H, d-szerű, $J = 4$ Hz), 3,45 (1H, dd, $J = 18, 6$ Hz), 3,28 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 2,61 (1H, dd, $J = 18, 13$ Hz), 2,55-2,45 (2H, m), 1,95 (1H, d, $J = 8$

Hz), 1,62-2,08 (6H, m), 1,37-1,25 (1H, m), 1,06 (3H, d, J = 7 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7 Hz).

(b) **Difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S,3S)-3-metil-2-(4-morfolinil)-acetil-tio-1-oxo-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát [(176) képletű vegyület] előállítása**

0,262 mg, 1,44 mmól 4-morfolinil-ecetsav-hidrogén-kloridot 7,2 ml gáztalanított száraz dimetil-formamidban oldunk. Az oldathoz jégghűtés mellett hozzáadunk 0,176 g, 1,08 ml karbonil-diimidazolt, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. A kapott elegybe jégghűtés mellett belecsepegtetjük 0,467 g, 0,72 mmól, a fenti (a) lépés szerint előállított difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S,3S)-3-metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát 7,2 ml gáztalanított száraz tetrahidrofuránban készült oldatát. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk, mintegy 1/2 térfogatra. A visszamaradó anyaghoz etil-acetátot adunk, és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Így 90 %-os hozammal 0,500 g cím szerinti morfolinoszármazékot nyerünk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,54 (1H, d, J = 6 Hz), 7,49-6,92 (17H, m), 6,67 (1H, d, J = 8 Hz), 6,29 (1H, s), 5,64 (1H, dt, J = 13, 6 Hz), 5,44-5,49 (1H, m), 5,40-5,36 (1H, m), 3,99 (1H, d, J = 7 Hz), 3,80 (4H, t, J = 5 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 16, 7 Hz), 3,35 (2H, s), 2,71-2,60 (4H, m), 2,60-2,44 (2H, m), 2,21-1,59 (7H, m), 1,31-1,91 (1H, m), 1,06 (3H, d, J = 7 Hz), 0,94

(3H, t, J = 7 Hz).

(c) {4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-{[(2S,3S)-3-metil-2-(4-morfolinil)-acetyl-tio-1-oxo-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,-4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karbonsav-trifluor-acetát [(177) képletű vegyület] előállítása

0,500 g, 0,65 mmól, a fenti (b) lépés szerint előállított difenil-metil-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-{[(2S,3S)-3-metil-2-(4-morfolinil)-acetyl-tio-1-oxo-pentil]-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-karboxilát és 0,54 ml, 5,00 mmól anizol 6,2 ml diklór-metánban készült oldatához -50 °C hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 0,95 ml, 12,00 mmól trifluor-ecetsavat. A kapott elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 3 órán át keverjük. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot dietil-éter és hexán elegyből kristályosítjuk. Így 89 %-os hozammal 0,414 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,59-7,30 (8H, m), 7,09 (1H, d, J = 9 Hz), 5,74-5,65 (1H, m), 5,54-5,47 (1H, m), 5,20-5,14 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 7 Hz), 3,81 (4H, m), 3,67 (2H, s), 3,54 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,52-3,30 (2H, széles), 3,02-2,90 (5H, m), 2,55 (1H, széles d), 2,36 (1H, széles d), 2,17-1,74 (5H, m), 1,66-1,55 (1H, m), 1,26-1,14 (1H, m), 1,03 (3H, d, J = 7 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz).

140. Példa

$\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}-7-\{[(2S,3S)-2-(\text{Diethyl-amino})-\text{acetyl-tio-3-metil-1-oxo-pentil}]-\text{amino}\}-6\text{-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,-12b-oktahidropirido}[2,1-a][2]\text{benzazepin-4-karbonsav-trifluor-acetát} [(178) \text{ képletű vegyület}] \text{ előállítása}$

A 139. példában leírt módon, de 4-morfolinil-ecetsav-hidrogén-klorid helyett 0,526 g, 3,14 mmól N,N-diethyl-amino-ecetsav-hidrogén-klorid alkalmazásával és kiindulási anyagként 1,1 g, 1,57 mmól difenil-metil- $\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}-7-\{[(2S,3S)-3\text{-metil-1-oxo-2-tio-pentil}]-\text{amino}\}-6\text{-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,-12b-oktahidropirido}[2,1-a][2]\text{benzazepin-4-karboxilát}$ kiindulási anyag felhasználásával két lépésre számítva 81 %-os hozammal 0,896 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,79$ (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,50-7,03 (8H, m), 5,75 (1H, dt, $J = 13, 6$ Hz), 5,55-5,48 (1H, m), 5,18-5,16 (1H, m), 4,22 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4,14-4,04 (2H, m), 3,46 (1H, dd, $J = 17, 6$ Hz), 3,30-3,20 (4H, m), 2,98 (1H, dd, $J = 17, 13$ Hz), 2,57 (1H, széles d, $J = 12$ Hz), 2,40 (1H, széles d, $J = 12$ Hz), 2,17-1,74 (5H, m), 1,67-1,56 (1H, m), 1,25 (6H, t, $J = 7$ Hz), 1,28-1,16 (1H, m), 1,05 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,92 (3H, t, $J = 7$ Hz).

141. Példa

$\{4S-[4\alpha,7\alpha(R^*),12b\beta]\}-7-\{[(2S,3S)-2-(1\text{-Imidazolino})-\text{acetyl-tio-3-metil-1-oxo-pentil}]-\text{amino}\}-6\text{-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,-12b-oktahidropirido}[2,1-a][2]\text{benzazepin-4-karbonsav-trifluor-acetát} [(179) \text{ képletű vegyület}] \text{ előállítása}$

A 139. példában leírt módon, de 4-morfolinil-ecetsav-hidrogén-klorid helyett 0,287 g, 1,76 mmól 1-imidazolil-ecetsav-hid-

rogén-kloridot alkalmazva és 0,570 g, 0,88 mmól difenil-metil-
-{4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]}-7-{{{(2S,3S)-3-metil-1-oxo-2-tio-pentil]-
-amino}-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a]-
[2]-benzazepin-4-karboxilát kiindulási anyag alkalmazásával a
két lépésre számított 57 %-os hozammal 0,355 g cím szerinti
vegyületet nyerünk fehér, amorf termék formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,37 (1H, széles s), 7,69 (1H,
d, J = 7 Hz), 7,53-7,25 (7H, m), 7,09 (1H, széles s), 7,03-6,98
(2H, m), 5,65 (1H, dt, J = 13, 6 Hz), 5,48-5,42 (1H, m), 5,10-
5,04 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 18 Hz), 4,92 (1H, d, J = 18 Hz),
4,16 (1H, d, J = 6 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 2,92 (1H,
dd, J = 17, 13 Hz), 2,55 (1H, széles d), 2,32 (1H, széles d),
2,16-2,07 (1H, m), 2,04-1,86 (2H, m), 1,83-1,72 (2H, m), 1,67-
1,55 (1H, m), 1,23-1,10 (1H, m), 1,03 (3H, d, J = 7 Hz), 0,92
(3H, t, J = 7 Hz).

142. Példa

(3S)-{[(2S,3S)-2-Acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(180) képletű vegyü-
let] előállítás

A 117. példában leírt módon állítjuk elő a cím szerinti
vegyületet.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,60 (1H, széles d, J = 7 Hz),
7,33-7,14 (4H, m), 4,70 (1H, d, J = 17 Hz), 4,53 (1H, dt, J =
11, 7 Hz), 4,44 (1H, d, J = 17 Hz), 3,35-3,24 (2H, m), 2,74-2,59
(2H, m), 2,06-1,96 (2H, m), 1,74 (1H, d, J = 9 Hz), 1,44 (1H,
m), 1,26 (1H, m), 0,87 (6H, m).

143. Példa

Etil-(3S)-{[(2S,3S)-2-Acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-acetát [(181) képletű vegyület] előállítás

528 mg etil-(3S)-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-acetát és 419 mg, 1,1 ekvivalens (2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-pentánsav 40 ml metilén-kloridban készült oldatához jégűtés mellett 544 mg, 1,1 ekvivalens EEDQ-t adunk. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 21 órán át keverjük, majd az elegyet enyhén megsavanyítjuk 1 n hidrogén-kloriddal jégűtés mellett, és a metilén-kloridos fázist elválasztjuk. A metilén-kloridos fázist vizes nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként etanol és kloroform 1,5:98,5 és 4:96 között változó gradiensét alkalmazzuk. Így 370 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,14-7,25 (4H, m), 7,04 (1H, d, J = 7 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 10, 7 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 10, 7 Hz), 4,68 (1H, d, J = 18 Hz), 4,33 (1H, d, J = 18 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7 Hz), 4,13 (1H, t, J = 10 Hz), 3,92 (1H, d, J = 7 Hz), 2,37 (3H, s), 2,02 (1H, m), 1,56 (1H, m), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,14 (1H, m), 0,96 (3H, d, J = 7 Hz), 0,85 (3H, t, J = 7 Hz).

144. Példa

(3S)-{[(2S,3S)-3-Metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-ecetsav [(182) képletű vegyület] előállítás

360 mg, a 143. példa szerint előállított etil-(3S)-

-{[(2S,3S)-2-acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-4-oxo-
-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-5-acetátot 6 ml gáztalaní-
tott etanolban oldunk. A kapott oldathoz jégűtés mellett 1 n
gáztalanított vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, és az
elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 1 n hidro-
gén-kloriddal enyhén megsavanyítjuk, ezután 2 x 15 ml
kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, majd
vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuum-
ban lepároljuk róla. Így 83 %-os hozammal 250 mg cím szerinti
vegyületet nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,47 (1H, d, J = 7 Hz), 7,18-
7,29 (4H, m), 4,90 (1H, dt, J = 10, 7 Hz), 4,78 (1H, d, J = 18
Hz), 4,69 (1H, dd, J = 10, 7 Hz), 4,30 (1H, d, J = 18 Hz), 4,22
(1H, t, J = 10 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 9, 6 Hz), 1,94 (1H, m),
1,88 (1H, d, J = 8 Hz), 1,53 (1H, m), 1,22 (1H, m), 0,96 (3H, d,
 J = 6 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7 Hz).

145. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(2S,3S)-3-Metil-1-oxo-2-tio-
-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav
[(183) képletű vegyület] előállítás

A 144. példa szerinti eljárással állítjuk elő a cím
szerinti vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,80 (1H, d, J = 6 Hz), 5,30
(1H, dd, J = 7, 2 Hz), 5,08-5,06 (1H, m), 4,63 (1H, dd, J = 11,
6 Hz), 3,37-3,33 (2H, m), 3,22 (1H, dd, J = 12, 7 Hz), 2,14-1,90
(6H, m), 1,79 (1H, d, J = 9 Hz), 1,75-1,64 (1H, m), 1,55-1,43
(1H, m), 1,36-1,22 (1H, m), 0,92 (3H, d, J = 7 Hz), 0,92 (3H, t,
 J = 7 Hz).

146. Példa

$\{3R-[3\alpha,6\alpha(S^*),9a\beta]\}-6-\{[(2S,3S)-2\text{-Acetil-tio-metil-3-metil-1-oxo-2-pentil}]-\text{amino}\}$ -oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]-azepin-3-karbonsav [(184) képletű vegyület] előállítása

0,200 g, 0,550 mmól, a C-8. példa szerint előállított $\{3R-[3\alpha,6\alpha(S^*),9a\beta]\}-6-\{[(2S,3S)-3\text{-metil-1-oxo-2-tio-pentil}]-\text{amino}\}$ -oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsavat és 0,058 ml, 0,610 mmól ecetsavanhidridet 6 ml 1:1 arányú acetonitril/tetrahidrofurán elegyben oldunk. A kapott oldatot hozzácsepegtetjük 0,022 g, 0,170 mmól kobalt(II)-klorid 5 ml acetonitrilben készült oldatához. A kapott elegyet 7 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk, vizet adunk hozzá, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot etil-acetát, dietil-éter és hexán elegyéből kristályosítjuk. Így 85 %-os hozammal 0,18 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,44 (1H, d, J = 6 Hz), 5,30 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 5,05 (1H, t-szerű, J = 5 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 3,97 (1H, d, J = 7 Hz), 3,35 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 12, 7 Hz), 2,38 (3H, s), 2,14-1,86 (6H, m), 1,72-1,52 (2H, m), 1,24-1,10 (1H, m), 1,00 (3H, d, J = 7 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7 Hz).

147. Példa

(3S)- $\{[(2S,3S)-2\text{-Acetil-tio-3-metil-1-oxo-pentil}]-\text{amino}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on [(185) képletű vegyület] előállítása

0,547 g, 1,5 mmól, a C-11. példa szerint előállított (S)-1-karboxi-metil-3-{[(2S,3S)-3-metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-on és 0,168 ml, 1,650 mmól ecetsavanhidrid 7 ml acetonitrilben készült oldatát hozzá-csepegtetjük 0,075 g, 0,577 mmól kobalt(II)-klorid 10 ml acetonitrilben készült oldatához. A kapott elegyet 2 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk, vizet adunk hozzá, és etil-acéttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Így 0,43 g cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen, amorf termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,30-7,09 (5H, m), 4,76 (1H, d, J = 17 Hz), 4,49 (1H, dt, J = 11, 7 Hz), 4,39 (1H, d, J = 17 Hz), 3,88 (1H, d, J = 7 Hz), 3,30 (1H, m), 2,70-2,50 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,02-1,82 (2H, m), 1,53 (1H, m), 1,11 (1H, m), 0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, t, J = 7 Hz).

148-152. Példák

Az előzőekben ismertetett 101-108. példákban leírt módon állítjuk elő a 148-152. példák termékeit.

148. Példa

{4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]}-7-{[(2S,3S)-3-Metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-karbonsav [(186) képletű vegyület] előállítása

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,69 (2H, d, J = 8 Hz), 7,17-7,05 (3H, m), 7,02 (1H, d, J = 8 Hz), 5,69 (1H, kvint, J = 6 Hz), 5,48 (1H, széles d, J = 6 Hz), 5,20 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 17, 6 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 9, 7 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 17, 13 Hz), 2,50 (1H, m), 2,35 (1H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 1,92 (1H,

d, $J = 8$ Hz), 1,27 (1H, m), 1,02 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,93 (3H, t, $J = 7$ Hz).

149. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9 α]}-6-{[(2S,3S)-3-Metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(187) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,78$ és $7,84$ (össz 1H, mind d, $J = 7$ Hz), 5,56-4,58 (3H, m), 3,82-2,92 (3H, m), 2,34-1,45 (9H, m), 1,30-1,18 (1H, m), 0,88-1,00 (6H, m).

150. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9 α]}-6-{[(S)-4-Metil-1-oxo-2-tio-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(188) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,56$ - $7,60$ (1H, t-szerű), 5,29 (1H, dd, $J = 7, 3$ Hz), 5,08-5,06 (1H, m), 4,65-4,61 (1H, m), 3,40-3,33 (2H, m), 3,23 (1H, dd, $J = 12, 7$ Hz), 2,08-1,90 (6H, m), 1,88-1,64 (3H, m), 1,60-1,52 (1H, m), 0,94 (3H, d, $J = 6$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 7$ Hz).

151. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9 α]}-6-{[(S)-1-Oxo-2-tio-hexil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(189) képletű vegyület] előállítás

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,58$ (1H, d, $J = 6$ Hz), 5,30 (1H, dd, $J = 7, 2$ Hz), 5,07 (1H, t-szerű, $J = 5$ Hz), 4,59-4,64 (1H, m), 3,36 (1H, dd, $J = 12, 3$ Hz), 3,30 (1H, dt, $J = 8, 7$ Hz), 3,22 (1H, dd, $J = 12, 7$ Hz), 2,10-1,90 (6H, m), 2,00 (1H, d, $J = 8$ Hz), 1,76-1,64 (2H, m), 1,46-1,24 (4H, m), 0,90 (3H, t, $J = 7$ Hz).

152. Példa

{3R-[3 α ,6 α (S*),9a β]}-6-{[(2S,3S)-2-Benzoil-tio-3-metil-1-oxo-pentil]-amino}-oktahidro-5-oxo-tiazol[3,2-a]azepin-3-karbonsav [(190) képletű vegyület] előállítása

A 146. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy ecetsavanhidrid helyett benzoil-kloridot használunk. Ily módon a cím szerinti vegyületet fehér termék formájában nyerjük (147 mg, 51 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6 Hz), 1,20-1,30 (1H, m), 1,58-1,72 (2H, m), 1,90-2,03 (5H, m), 2,13-2,23 (1H, m), 3,19 (1H, dd, J = 7, 12 Hz), 3,33 (1H, dd, J = 2, 12 Hz), 4,20 (1H, d, J = 7 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 7, 11 Hz), 5,02-5,08 (1H, m), 5,28 (1H, dd, J = 2, 7 Hz), 7,43-7,61 (4H, m), 7,97-7,99 (2H, m).

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű aminosavszármazék vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója terápiás vagy profilaktikus szempontból megfelelő mennyiségét és gyógyászati szempontból elfogadható töltőanyagot tartalmaz - az (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport, adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport;

m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2 és

J jelentése egy gyűrűs csoport, amely angiotenzin I átalakító enzim gátló hatással bír.

2. Az 1. igénypont szerint gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaz, amelyben a J helyettesítő jelentése egy (1) általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

Y^1 jelentése $-(CR^5R^6)_p-Z-(CR^7R^8)_q-$ általános képletű csoport, ahol R^5 , R^6 , R^7 és R^8 azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport, vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport; Z jelentése $-(CH_2)_r-$ általános képletű csoport, ahol r értéke 0

vagy 1, továbbá -S-, -SO-, -SO₂-, -O- vagy -NR⁹- általános képletű csoport, ahol R⁹ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

és p és q értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1 és 4 közötti egész szám, és p és q összege 6 vagy ennél kisebb;

azzal a megkötéssel, hogy ha két egymással szomszédos szénatom R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ és R⁹ közül tetszés szerinti helyettesítőt hordoz, a két szénatom és a két helyettesítő egymáshoz kötődhet, és együtt egy benzolgyűrűt vagy egy heteroarilgyűrűt képezhet, amelyek adott esetben helyettesítettek;

és ha R² jelentése arilcsoport, p értéke 2, q értéke 2, Z jelentése egy -(CH₂)_{r'}- általános képletű csoport, ahol r' értéke 0, és két tetszés szerinti R^{5'}, R^{6'}, R^{7'} és R^{8'} helyettesítő, amelyek szomszédos szénatomhoz kapcsolódnak, összekapcsolódva egy benzolgyűrűt alkotnak, ez a benzolgyűrű egy adott esetben helyettesített arilcsoporttal helyettesített; és

R⁴ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, aril-alkil-csoport vagy egy az R⁷ vagy R⁸ helyettesítővel kombinációban 5-7-tagú gyűrű képzésére alkalmas csoport, amely egy kén- vagy oxigénatomot tartalmazhat.

3. Az 1. igénypont szerint gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (II) általános képletű vegyületet tartalmaz - a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben

helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, vagy karboxil védőcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, vagy egy olyan csoport, amely az R^7 vagy R^8 helyettesítővel együtt egy olyan 5-7-tagú gyűrűt alkot, amely egy kén- vagy oxigénatomot tartalmazhat;

Y^3 jelentése $-(CH_2)_w-$ általános képletű csoport, ahol w értéke 0 vagy 1, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$ vagy $-NR^{16}$ általános képletű csoport, ahol R^{16} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R^{10} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxicsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport; és

m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

4. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosavszármazékok körébe tartozó (III) általános képletű vegyület - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; és

u, m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

5. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (IV) általános képletű vegyület - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

Y^4 jelentése $-(CH_2)_x-$ általános képletű csoport, ahol x értéke 0 vagy 1, -S-, -SO-, -SO₂-, -O- vagy -NR¹⁷- általános képletű csoport, ahol R^{17} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R^{13} jelentése (191) általános képletű csoport, ahol R^{19} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, hidroxilcsoport vagy halogénatom, vagy egy -NHSO₂R¹⁸ általános képletű csoport, ahol R^{18} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, vagy adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport, és

m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

6. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (V) általános képletű vegyület - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport; és

m, n és t jelentése egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

7. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VI) általános képletű vegyület - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

R^{15} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, hidroxilcsoport, halogénatom, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport; és

m, n és s értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

8. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (VI-2) általános képletű vegyület, ahol R^1 , R^2 , R^3 jelentése, m és n értéke az 1. és 2. igénypontban megadott.

9. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-

származékok körébe tartozó (I') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , J jelentése, m és n értéke az 1. igénypontban megadott.

10. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy hatóanyaguk (I) általános képletében J jelentése (1) általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

Y^1 jelentése $-(CR^5R^6)_p-Z-(CR^7R^8)_q-$ általános képletű csoport, ahol R^5 , R^6 , R^7 és R^8 azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport, vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport; Z jelentése $-(CH_2)_r-$ általános képletű csoport, ahol r értéke 0 vagy 1, továbbá $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$ vagy $-NR^9-$ általános képletű csoport, ahol R^9 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

és p és q értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1 és 4 közötti egész szám, és p és q összege 6 vagy ennél kisebb;

azzal a megkötéssel, hogy ha két egymással szomszédos szénatom R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 közül tetszés szerinti helyettesítőt hordoz, a két szénatom és a két helyettesítő egymáshoz kötődhet, és együtt egy benzolgyűrűt vagy egy heteroarilgyűrűt képezhet, amelyek adott esetben helyettesítettek;

és ha R^2 jelentése arilcsoport, p értéke 2, q értéke 2, Z jelentése egy $-(CH_2)_{r'}-$ általános képletű csoport, ahol r' értéke 0, és két tetszés szerinti $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$ és $R^{8'}$ helyettesítő, amelyek szomszédos szénatomhoz kapcsolódnak, összekapcsolódva

egy benzolgyűrűt alkotnak, ez a benzolgyűrű egy adott esetben helyettesített arilcsoporttal helyettesített; és

R^4 jelentése hidrogénatom, vagy egy az R^7 vagy R^8 helyettesítővel kombinációban 5-7-tagú gyűrű képzésére alkalmas csoport, amely egy kén- vagy oxigénatomot tartalmazhat.

11. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosavszármazékok körébe tartozó (II') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} és Y^3 jelentése, és m és n értéke az előző igénypontokban megadott.

12. Az 1. igénypont szerint gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosavszármazékok körébe tartozó (III') általános képletű vegyület, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , R^{12} jelentése, u , m és n értéke az előző igénypontokban megadott.

13. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosavszármazékok körébe tartozó (IV') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^{13} , Y^4 jelentése, m és n értéke az előző igénypontokban megadott.

14. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosavszármazékok körébe tartozó (V') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} jelentése, m , n és t értéke az előző igénypontokban megadott.

15. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosavszármazékok körébe tartozó (VI') általános képletű vegyület - a

képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^{15} jelentése, m , n és s értéke az előző igénypontokban megadott.

16. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (VI-2') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , jelentése, m és n értéke az előző igénypontokban megadott.

17. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (II") általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} , Y^3 jelentése és m értéke az előző igénypontokban megadott.

18. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (III") általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , R^{12} jelentése, m és u értéke az előző igénypontokban megadott.

19. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (IV") általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^{13} , Y^4 jelentése és m értéke az előző igénypontokban megadott.

20. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (V") általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} jelentése, m és t értéke az előző igénypontokban megadott.

21. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal

jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (VI") általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^{15} jelentése, m és s értéke az előző igénypontokban megadott.

22. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (VII) általános képletű vegyület - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport, és

J jelentése egy angiotenzin I átalakító enzimet gátló aktivitással bíró gyűrűs csoport.

23. A 22. igénypont szerint gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagának (VII) általános képletében J jelentése egy (1) általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

Y^1 jelentése $-(CR^5R^6)_p-Z-(CR^7R^8)_q-$ általános képletű csoport, ahol R^5 , R^6 , R^7 és R^8 azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport, vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport; Z jelentése $-(CH_2)_r-$ általános képletű csoport, ahol r értéke 0 vagy 1, továbbá $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$ vagy $-NR^9-$ általános képletű csoport, ahol R^9 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

és p és q értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1 és 4 közötti egész szám, és p és q összege 6 vagy ennél kisebb;

azzal a megkötéssel, hogy ha két egymással szomszédos

szénatom R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 közül tetszés szerinti helyettesítőt hordoz, a két szénatom és a két helyettesítő egymáshoz kötődhet, és együtt egy benzolgyűrűt vagy egy heteroarilgyűrűt képezhet, amelyek adott esetben helyettesítettek;

és ha R^2 jelentése arilcsoport, p értéke 2, q értéke 2, Z jelentése egy $-(CH_2)_{r'}$ - általános képletű csoport, ahol r' értéke 0, és két tetszés szerinti $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$ és $R^{8'}$ helyettesítő, amelyek szomszédos szénatomhoz kapcsolódnak, összekapcsolódva egy benzolgyűrűt alkotnak, ez a benzolgyűrű ~~amely~~ egy adott esetben helyettesített arilcsoporttal helyettesített; és

R^4 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, aril-alkil-csoport vagy egy az R^7 vagy R^8 helyettesítővel kombinációban 5-7-tagú gyűrű képzésére alkalmas csoport, amely egy kén- vagy oxigénatomot tartalmazhat.

24. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosavszármazékok körébe tartozó (VII') általános képletű vegyület - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport; és

J jelentése egy angiotenzin I átalakító enzimet gátló aktivitással bíró gyűrűs csoport.

25. A 24. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagának (VII') általános képletében J jelentése egy (1) általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

Y^1 jelentése $-(CR^5R^6)_p-Z-(CR^7R^8)_q$ - általános képletű csoport, ahol R^5 , R^6 , R^7 és R^8 azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben he-

lyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport, adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport, vagy adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-csoport; Z jelentése $-(CH_2)_r-$ általános képletű csoport, ahol r értéke 0 vagy 1, továbbá -S-, -SO-, -SO₂-, -O- vagy -NR⁹- általános képletű csoport, ahol R⁹ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

és p és q értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1 és 4 közötti egész szám, és p és q összege 6 vagy ennél kisebb;

azzal a megkötéssel, hogy ha két egymással szomszédos szénatom R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ és R⁹ közül tetszés szerinti helyettesítőt hordoz, a két szénatom és a két helyettesítő egymáshoz kötődhet, és együtt egy benzolgyűrűt vagy egy heteroarilgyűrűt képezhet, amelyek adott esetben helyettesítettek;

és ha R² jelentése arilcsoport, p értéke 2, q értéke 2, Z jelentése egy $-(CH_2)_{r'}-$ általános képletű csoport, ahol r' értéke 0, és két tetszés szerinti R^{5'}, R^{6'}, R^{7'} és R^{8'} helyettesítő, amelyek szomszédos szénatomhoz kapcsolódnak, összekapcsolódva egy benzolgyűrűt alkotnak, ez a benzolgyűrű egy adott esetben helyettesített arilcsoporttal helyettesített; és

R⁴ jelentése hidrogénatom, vagy egy az R⁷ vagy R⁸ helyettesítővel kombinációban 5-7-tagú gyűrű képzésére alkalmas csoport, amely egy kén- vagy oxigénatomot tartalmazhat.

26. Az 1. igénypont szerint gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosavszármazékok körébe tartozó (IIa) általános képletű vegyület - a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

R^{10} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, hidroxilcsoport, halogénatom, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport,

Y^3 jelentése $-(CH_2)_w-$ általános képletű csoport, ahol w értéke 0 vagy 1, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$ vagy $-NR^{16}$ általános képletű csoport, ahol R^{16} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; és

m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

27. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (IIIa) általános képletű vegyület - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; és

u , m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

28. Az 1. igénypont szerint gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IVa) általános képletű vegyület - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

Y^4 jelentése $-(CH_2)_x-$ általános képletű csoport, ahol x értéke 0 vagy 1, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$ vagy $-NR^{17}$ általános képletű csoport, ahol R^{17} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R^{13} jelentése (191) általános képletű csoport, ahol R^{19} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, hidroxilcsoport vagy halogénatom, továbbá R^{13} lehet még $-NHSO_2R^{18}$ általános képletű csoport, ahol R^{18} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített aril-alkil-csoport, és

m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

29. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosavszármazékok körébe tartozó (Va) általános képletű vegyület - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

R^{14} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, hidroxilcsoport, halogénatom, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport; és

t értéke 0, 1 vagy 2.

30. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VIa) általános képletű vegyület - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy karboxil védőcsoport;

R^{15} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, hidroxilcsoport, halogénatom, adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilcsoport; és

s értéke 0, 1 vagy 2.

31. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (IIa') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^3 , R^4 , R^{10} és Y^3 jelentése az előző igénypontokban megadott.

32. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (IIIa') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^3 , R^{11} , R^{12} jelentése és u értéke az előző igénypontokban megadott.

33. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (IVa') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^{13} és Y^4 jelentése az előző igénypontokban megadott.

34. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (Va') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^3 , R^{14} jelentése és t értéke az előző igénypontokban megadott.

35. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (VIa') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^3 , R^{15} jelentése és s értéke az előző igénypontokban megadott.

36. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (VI-2a') általános képletű vegyület -

a képletben R^1 és R^3 jelentése az előző igénypontokban megadott.

37. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (192) általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^{10} jelentése az előző igénypontokban megadott.

38. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (193) általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^{10} jelentése az előző igénypontokban megadott.

39. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (194) általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^3 , R^{11} és R^{12} jelentése az előző igénypontokban megadott.

40. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (195) általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^3 és R^{13} jelentése az előző igénypontokban megadott.

41. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (Va') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^3 és R^{14} jelentése az előző igénypontokban megadott.

42. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-

származékok körébe tartozó (VIa') általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^3 és R^{15} jelentése az előző igénypontokban megadott.

43. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (196) képletű vegyület.

44. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (197) képletű vegyület.

45. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (75) képletű vegyület.

46. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (81) képletű vegyület.

47. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (82) képletű vegyület.

48. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (198) képletű vegyület.

49. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyaga az (I) általános képletű aminosav-származékok körébe tartozó (199) képletű vegyület.

50. Eljárás betegségek kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy az olyan betegségben szenvedő betegnek, amelynél az angiotenzin I átalakító enzim gátló aktivitás hatásos, az 1. igénypont szerinti aminosavszármazék vagy gyógyásza-

ti szempontból elfogadható sója terápiásan vagy profilaktikusan megfelelő mennyiségét adagoljuk.

51. Eljárás betegségek kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy az olyan betegségben szenvedő betegnek, amely ellen a vazopresszin antagonistá hatás eredményes, az 1. igénypont szerinti aminosavszármazék vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója terápiásan vagy profilaktikusan megfelelő mennyiségét adjuk be.

52. Eljárás betegségek kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy az olyan betegségben szenvedő betegnek, amely ellen az atriális nátriuretikus peptid hidroláz gátló hatás eredményes, az 1. igénypont szerinti aminosavszármazék vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségét adjuk be.

53. Eljárás betegségek kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy szívelégtelenségben szenvedő betegnek az 1. igénypont szerinti aminosavszármazék vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója terápiásan vagy profilaktikusan megfelelő mennyiségét adjuk be.

54. Eljárás betegségek kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy magas vérnyomásban szenvedő betegnek az 1. igénypont szerinti aminosavszármazék vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója terápiásan vagy profilaktikusan megfelelő mennyiségét adjuk be.

55. Eljárás betegségek kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy az olyan betegségben szenvedő betegnek, amely ellen a diuretikus hatás eredményes, az 1. igénypont szerinti aminosavszármazék vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója-



- 224 -

nak terápiás vagy profilaktikus szempontból megfelelő mennyisé-
gét adjuk be.

A meghatalmazott:

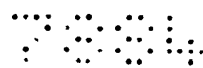
Szabadalmi és Védjegy Kft.

Válas Györgyné dr.

szabadalmi ügyvivő

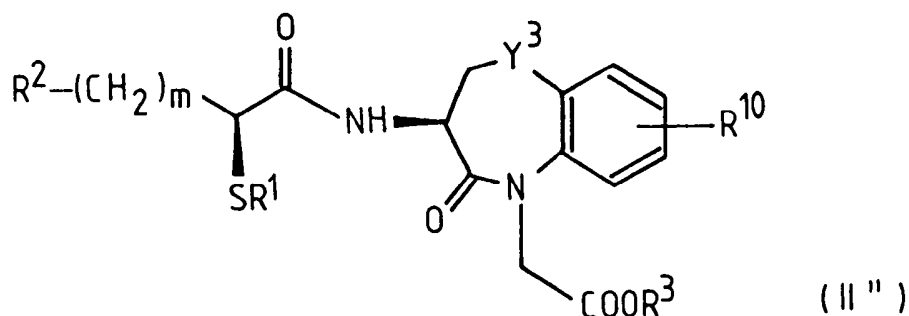
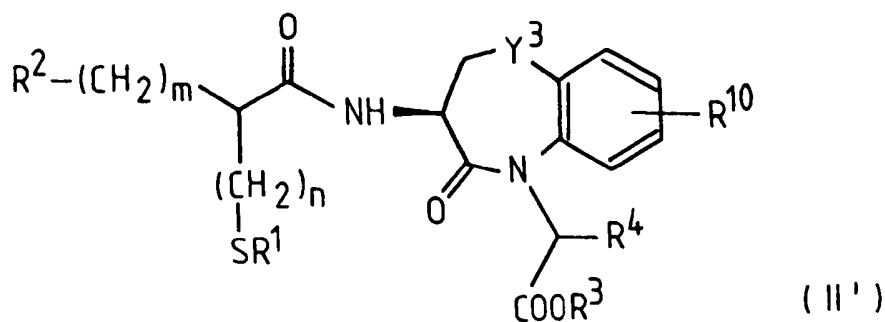
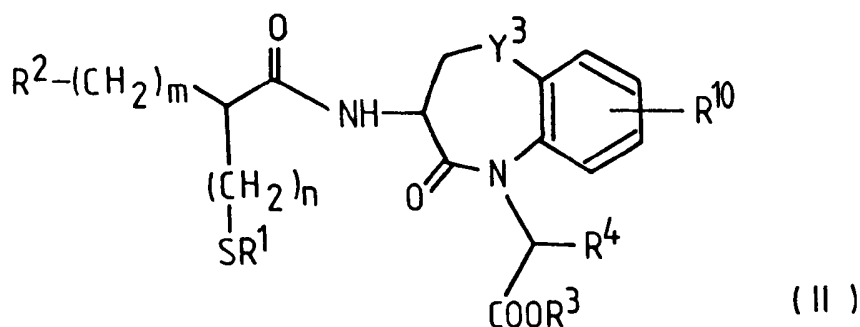
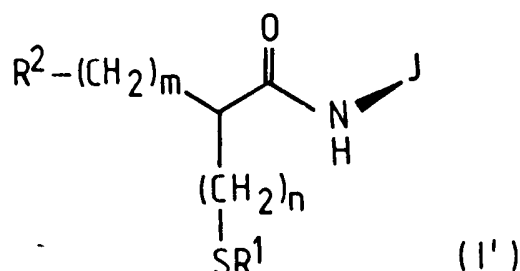
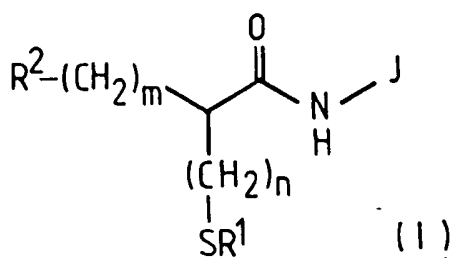
92. legsz. r. gy.
72. r. gy.

412/95

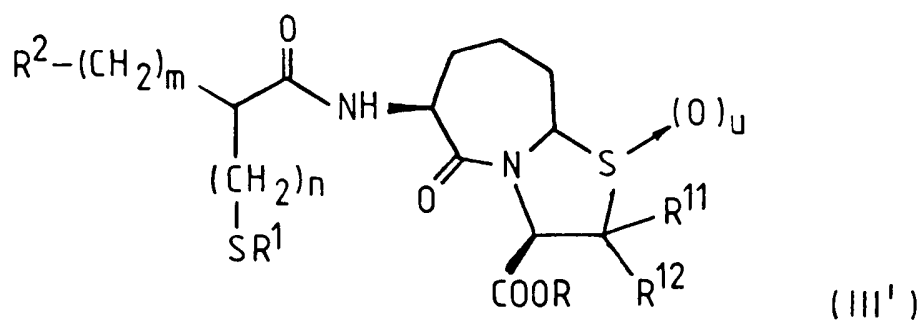
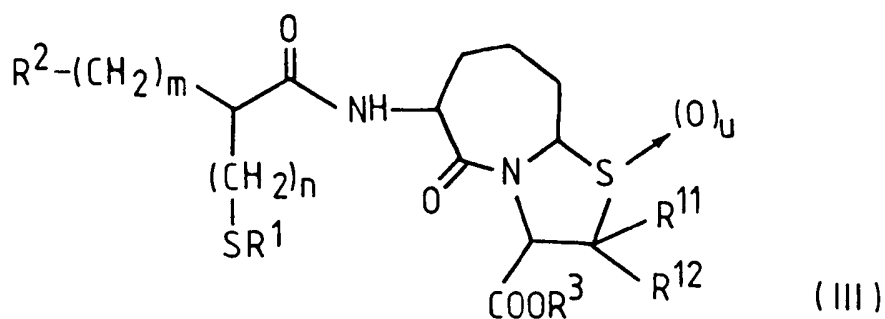
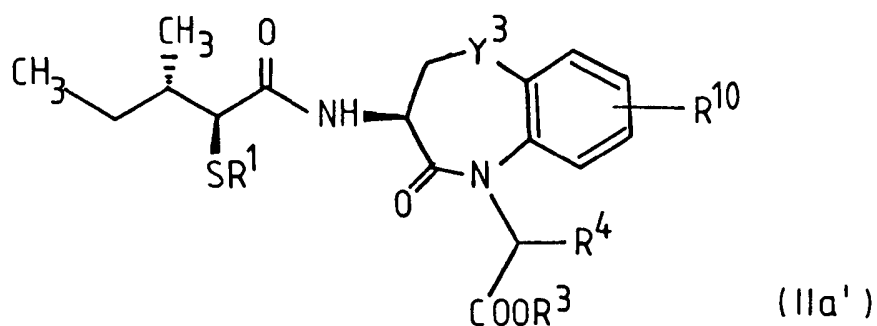
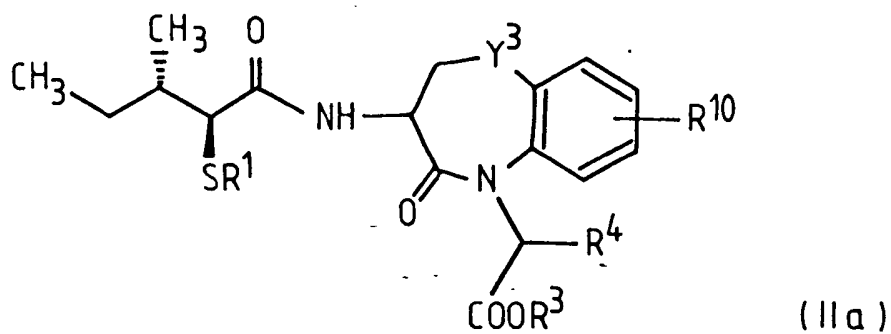
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

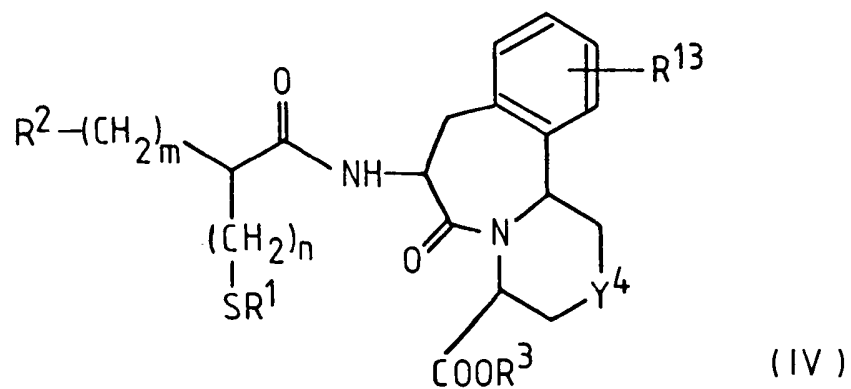
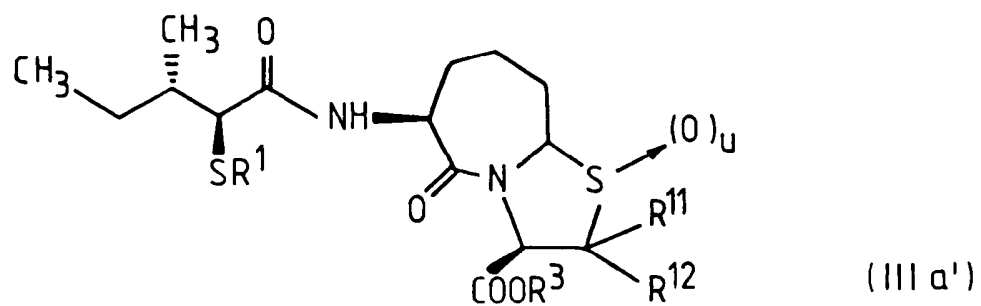
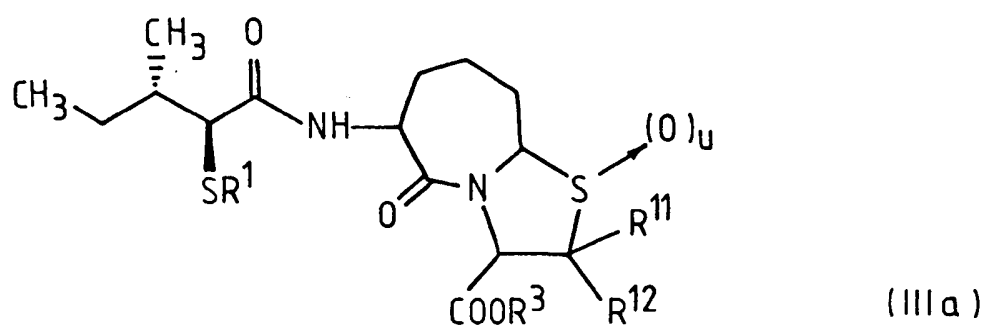
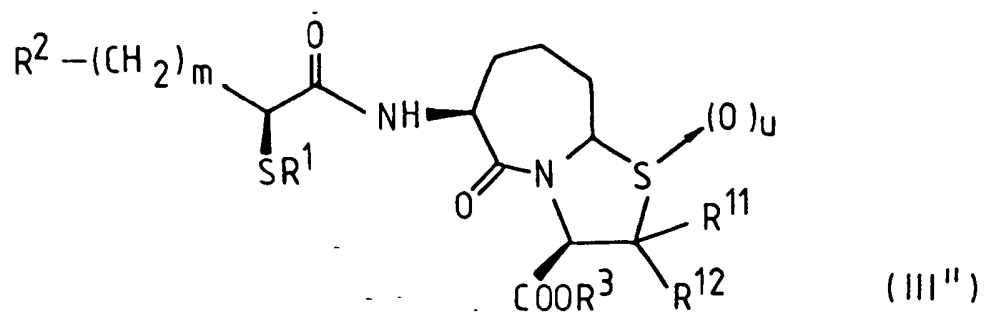
71494

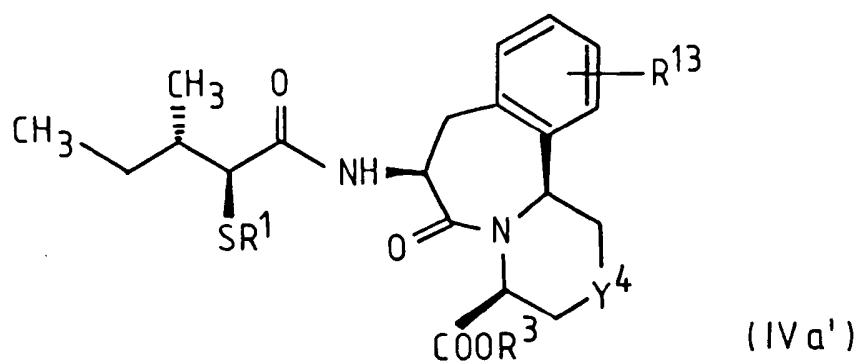
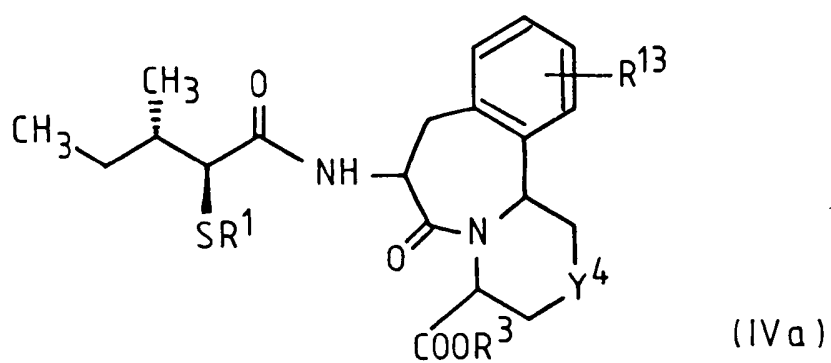
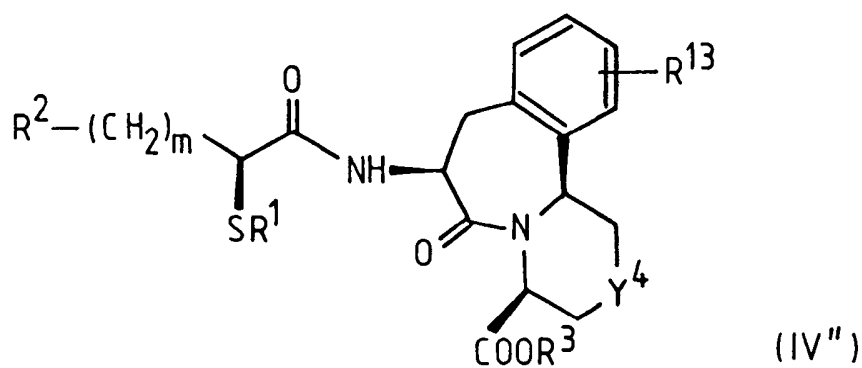
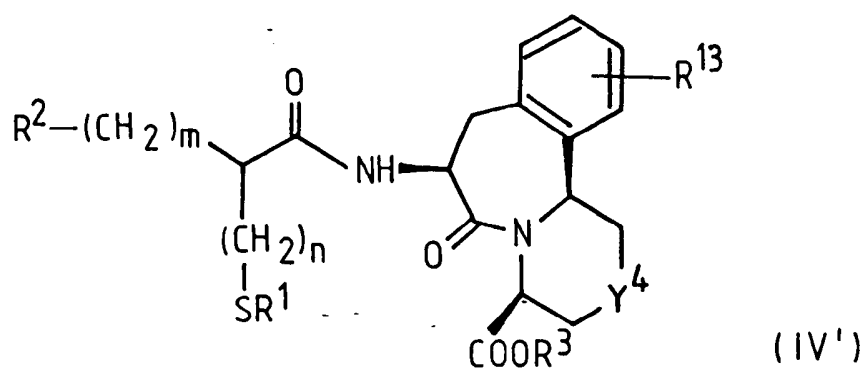
92/1

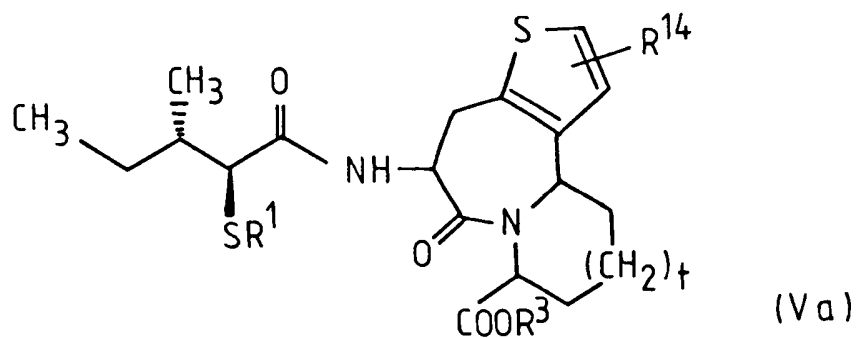
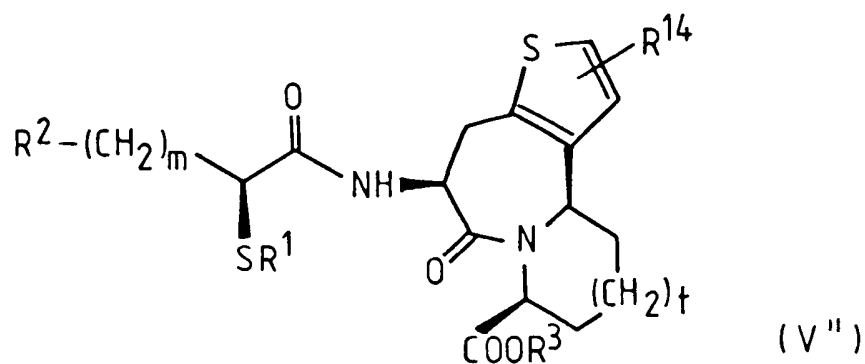
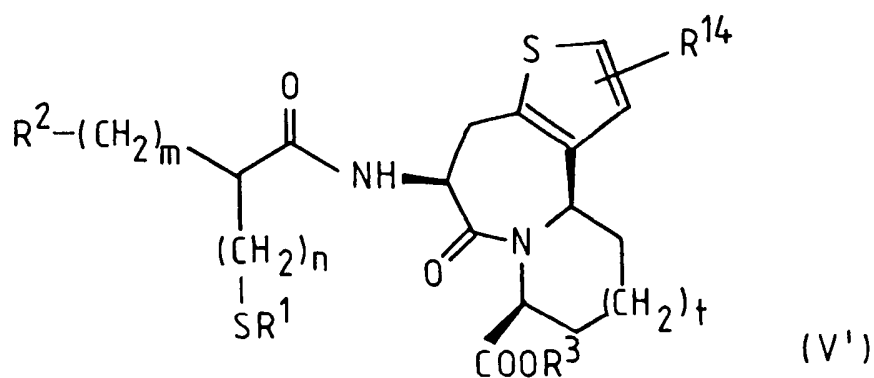
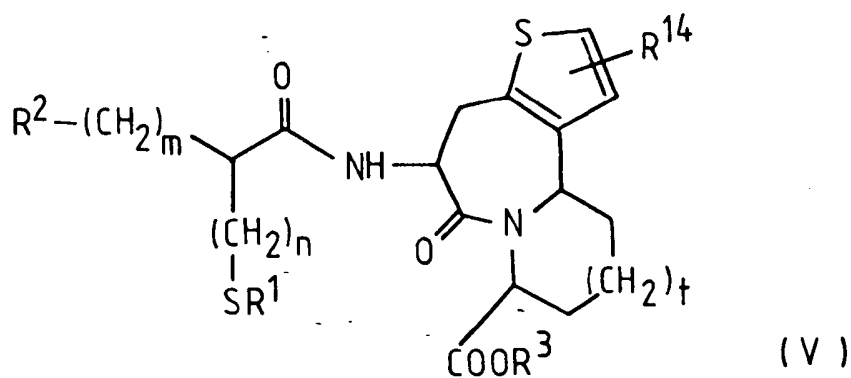
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyroda

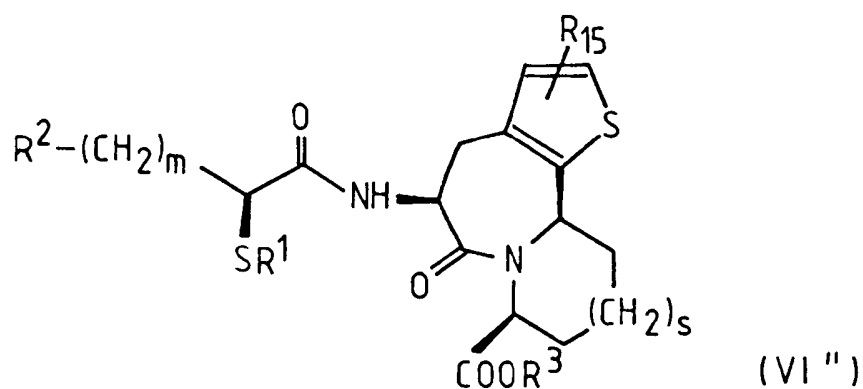
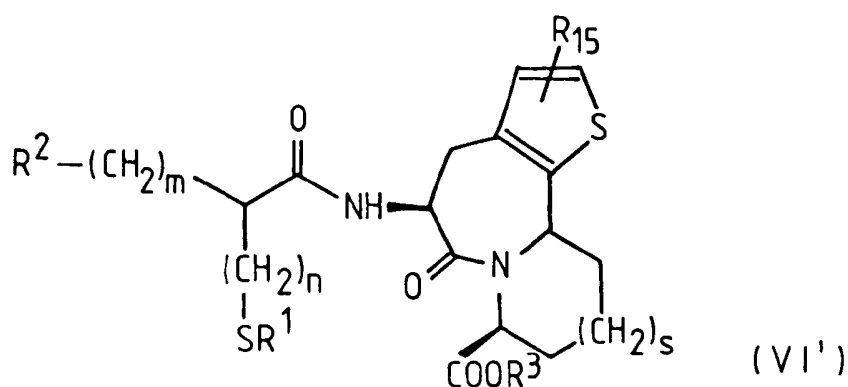
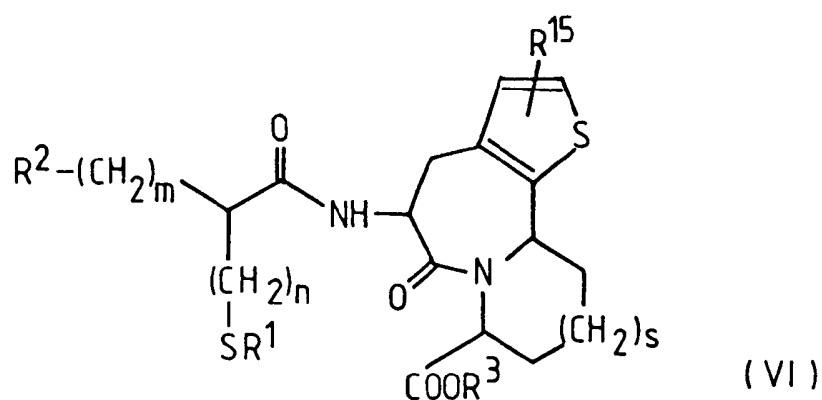
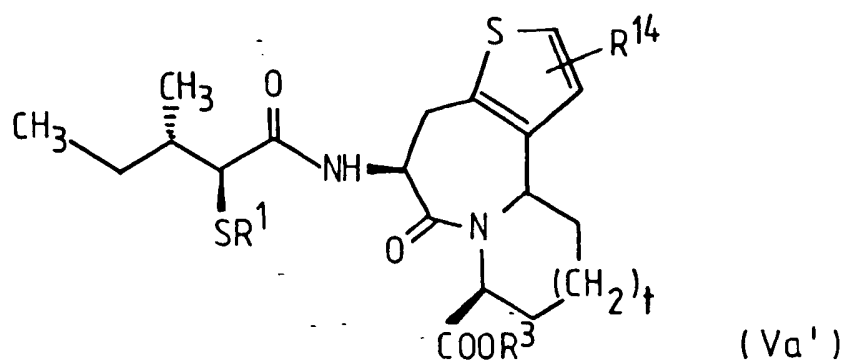
Válasz Törvény

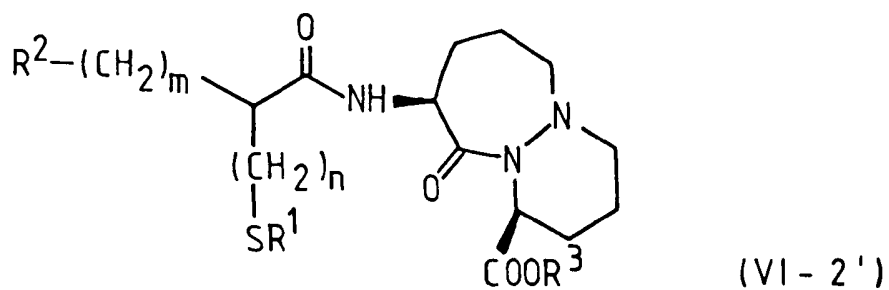
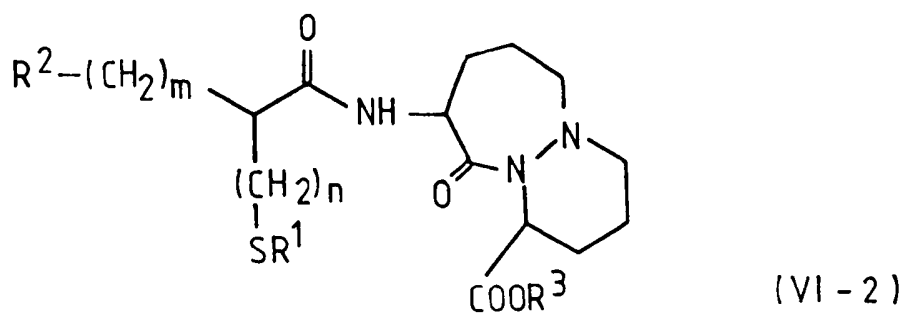
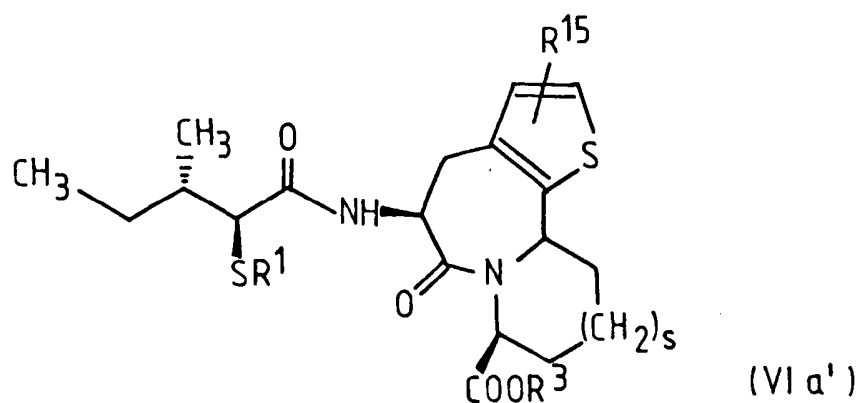
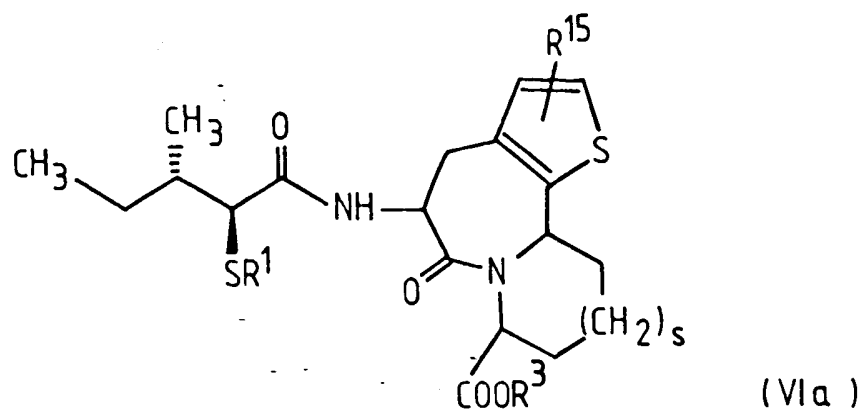




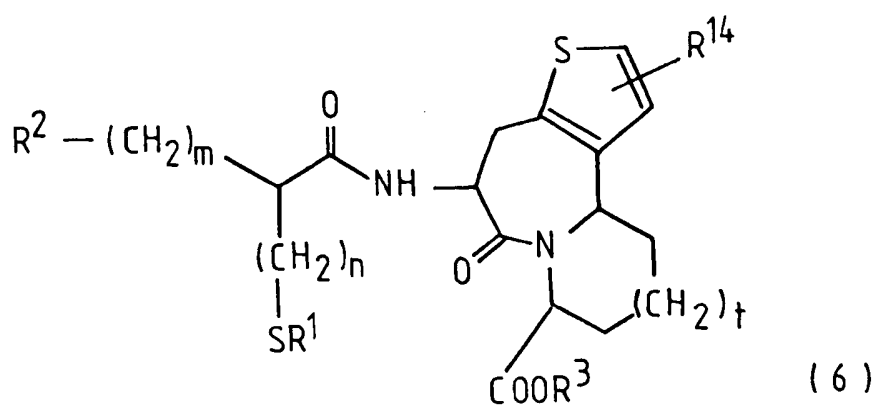
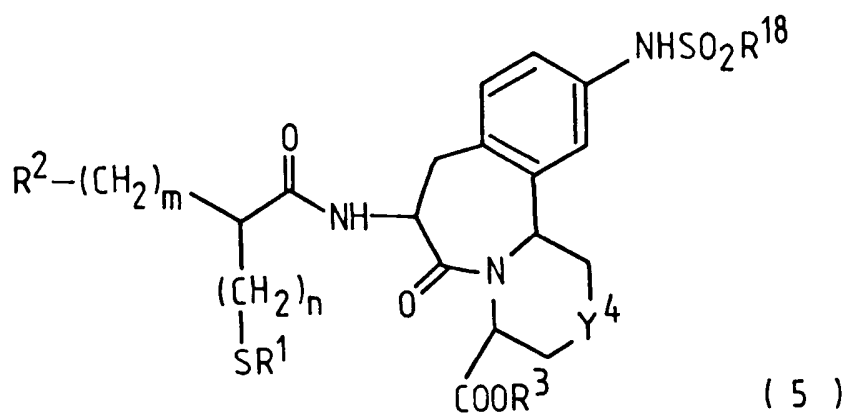
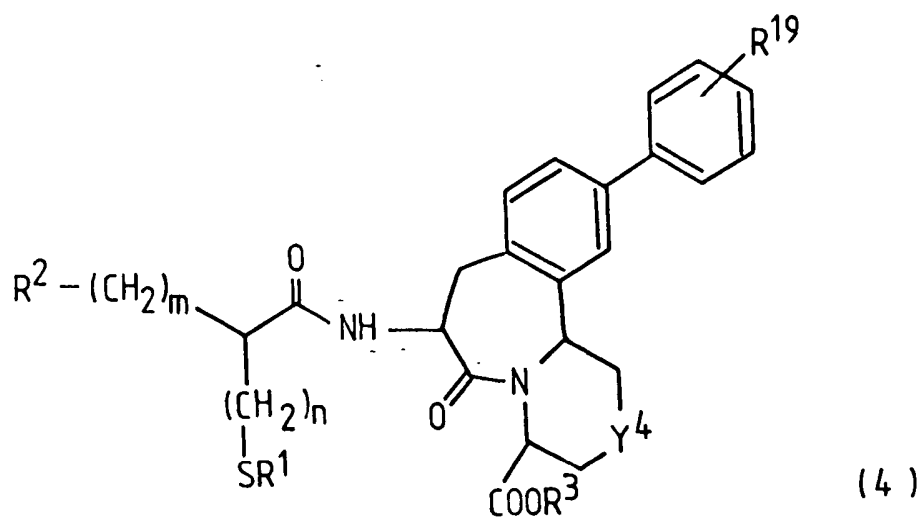




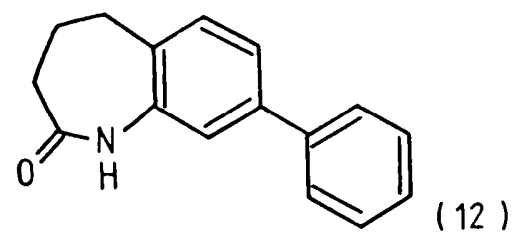
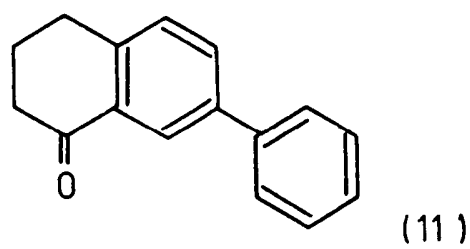
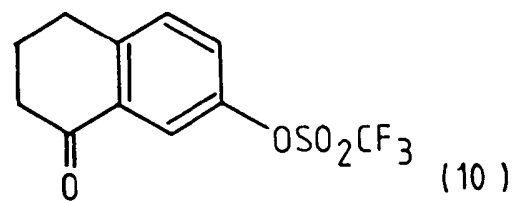
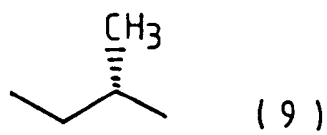
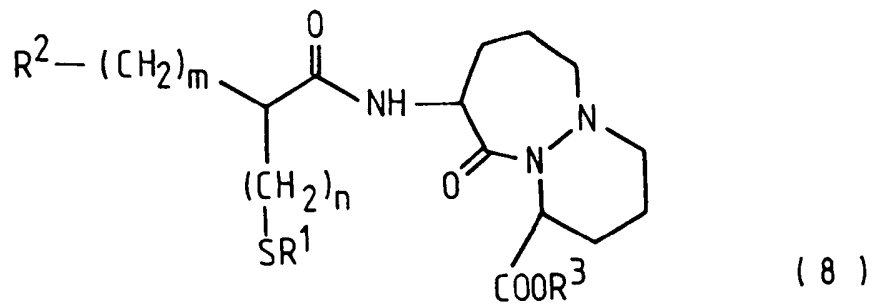
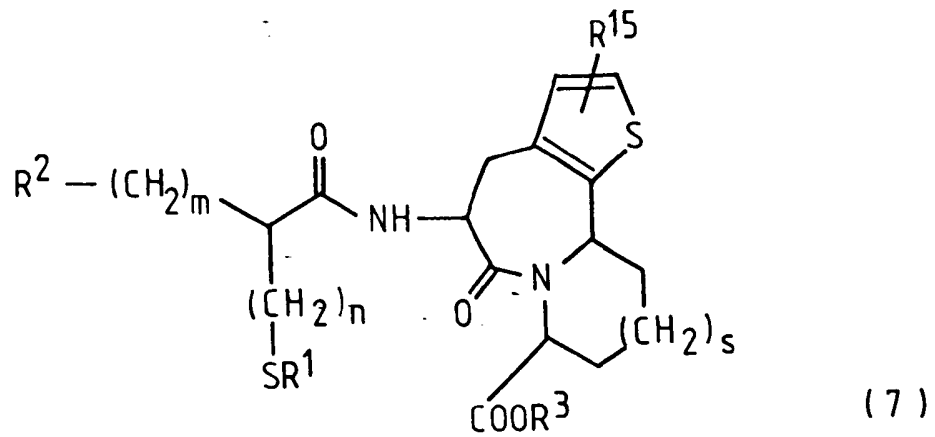


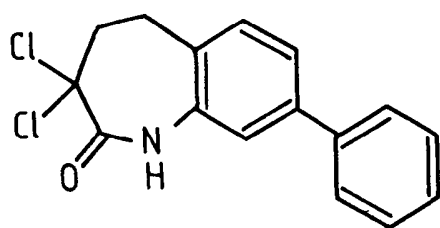


DANUBIA
Stabatalmi és Védjegy kódja
7.
Válasz Dopovni

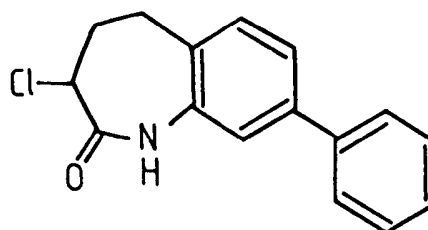


DANUBIA
szabadalmi és Védjegy kódja
7.
Válasz Papovici

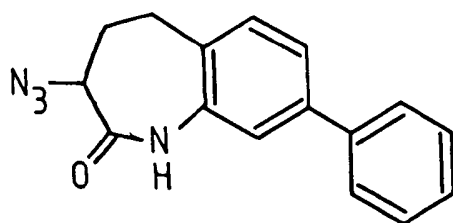




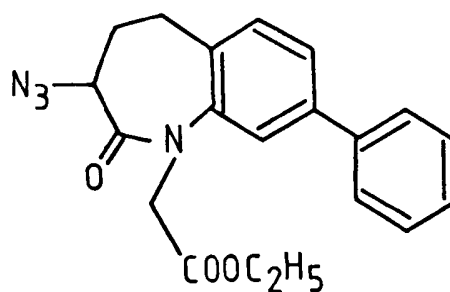
(13)



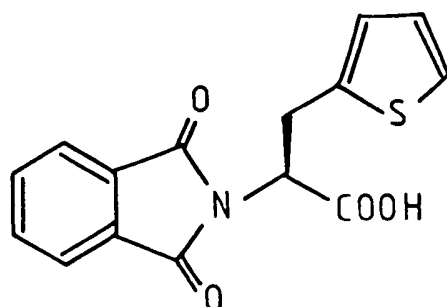
(14)



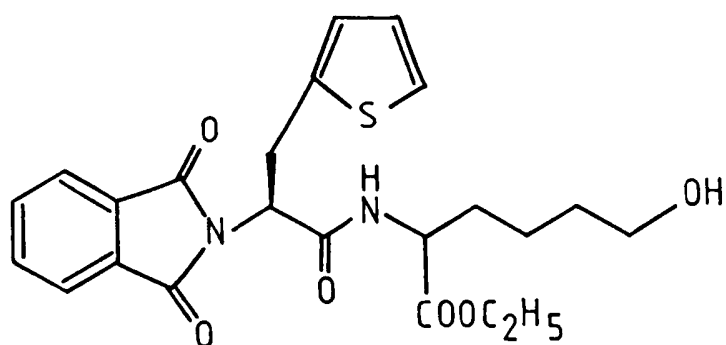
(15)



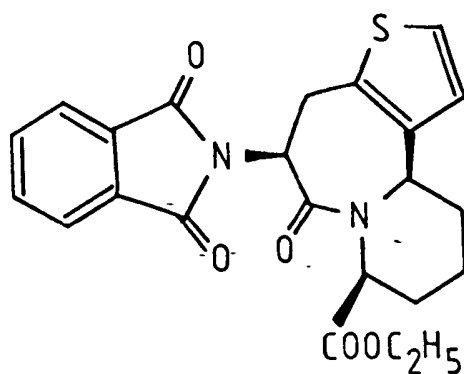
(16)



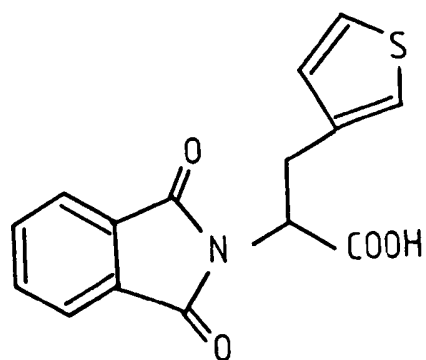
(17)



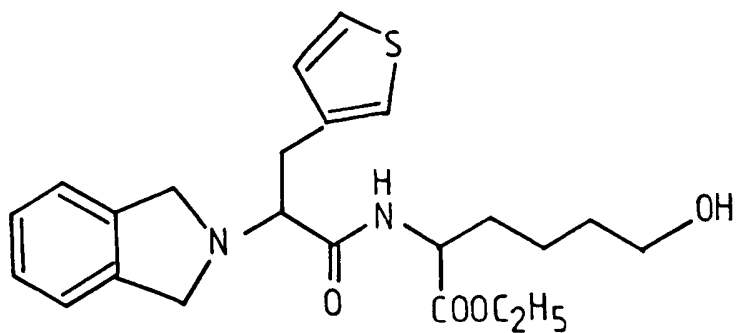
(18)



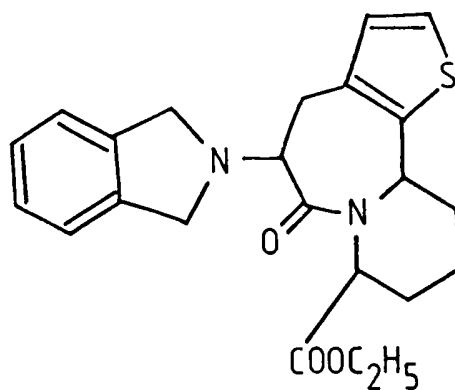
(19)



(20)



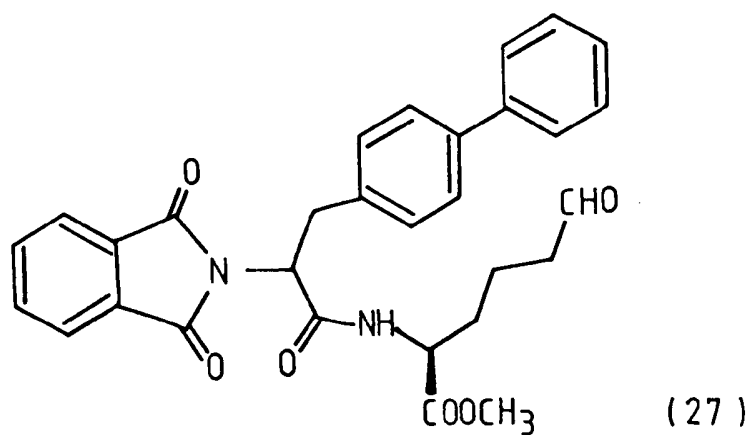
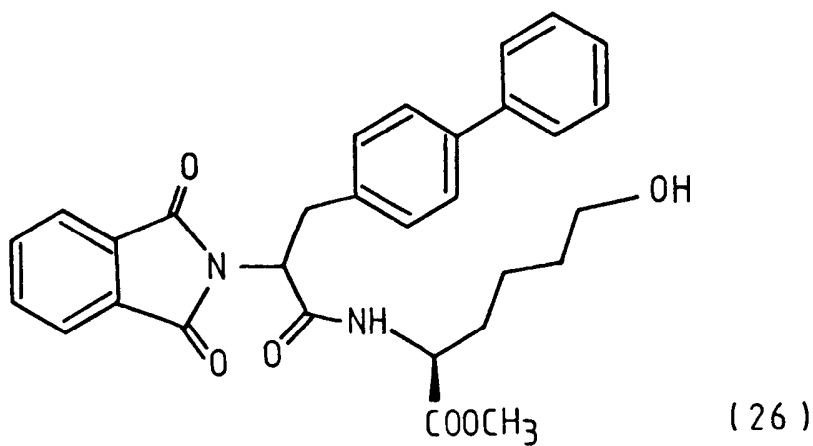
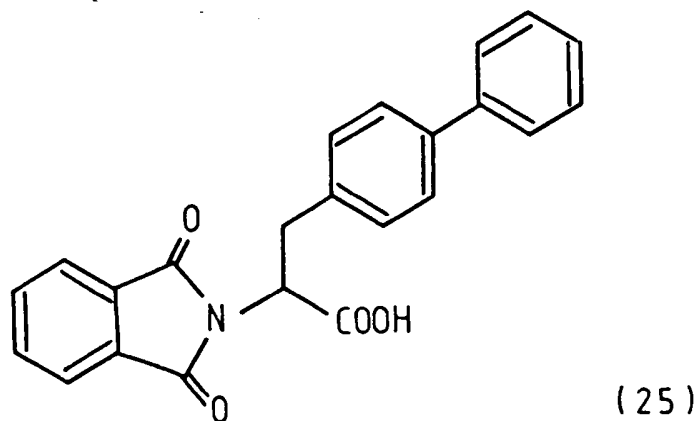
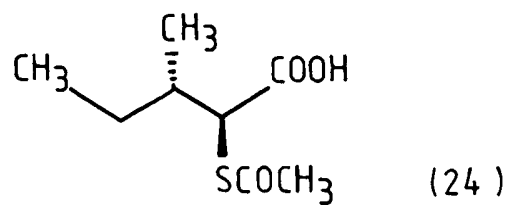
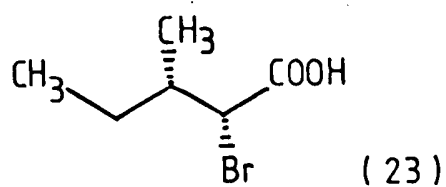
(21)

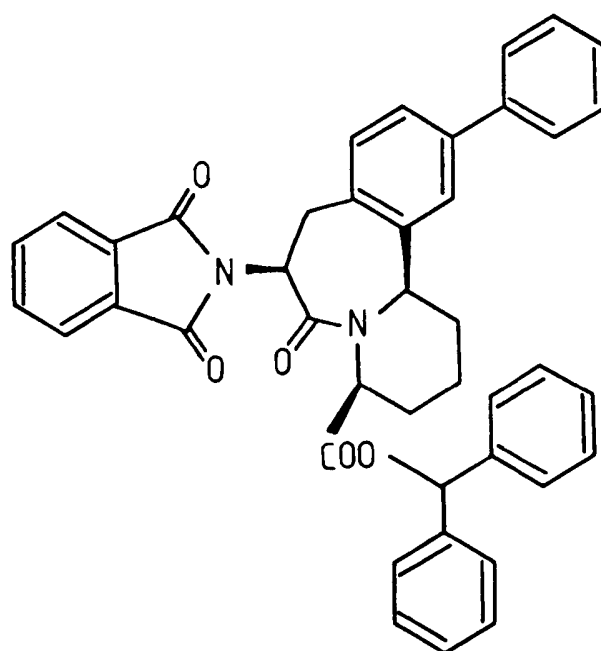
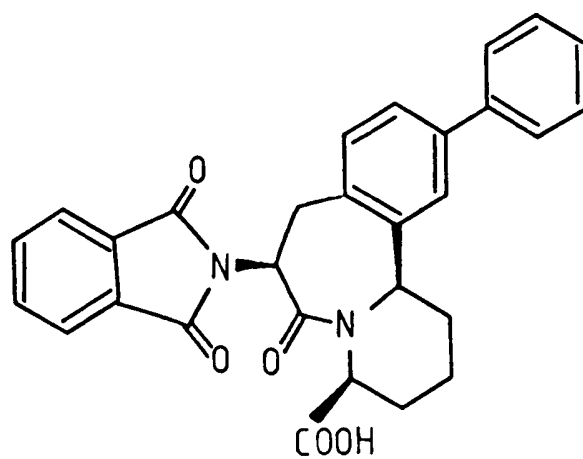
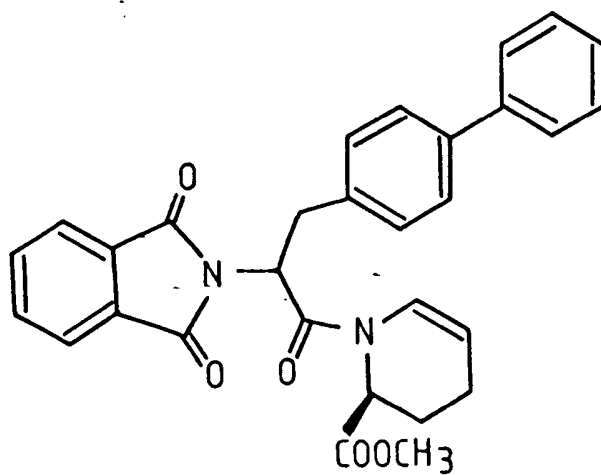


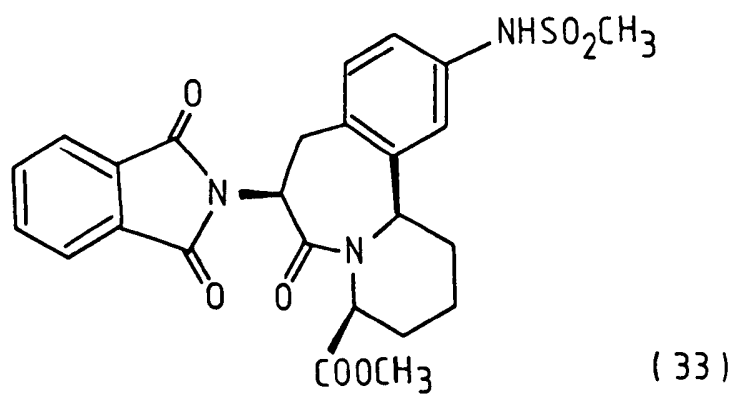
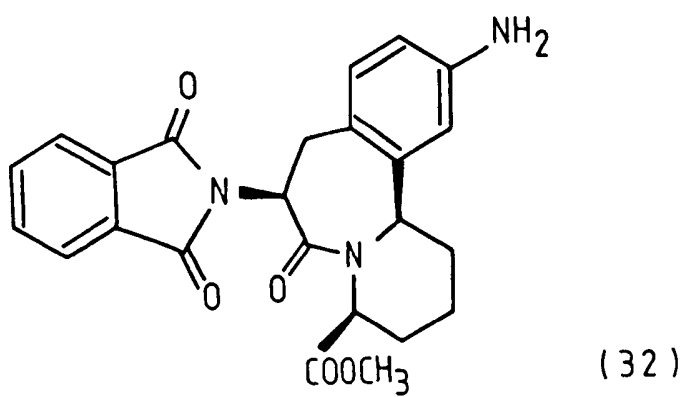
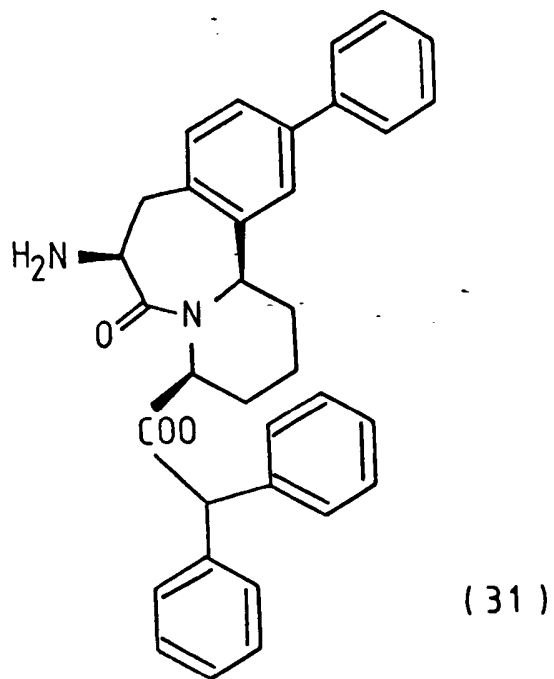
(22)

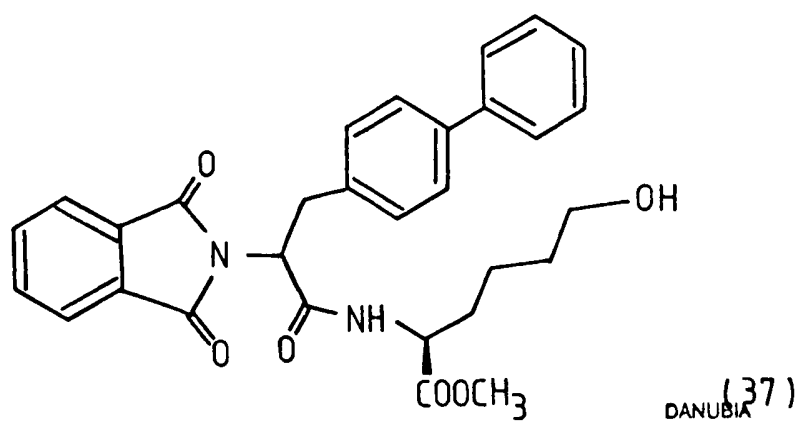
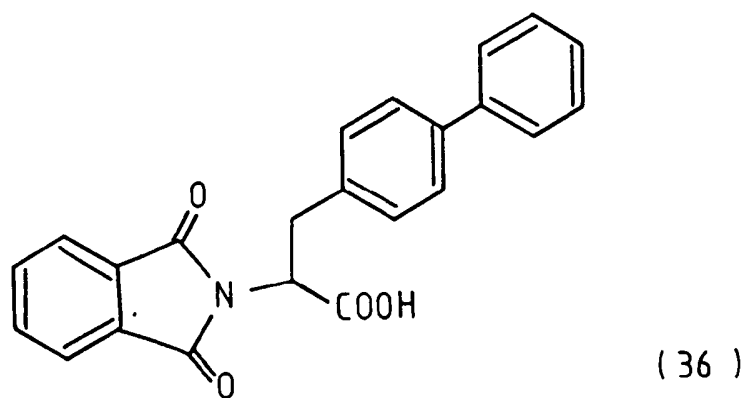
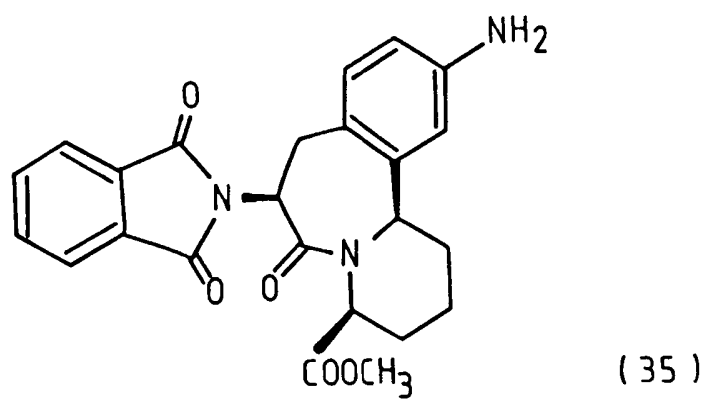
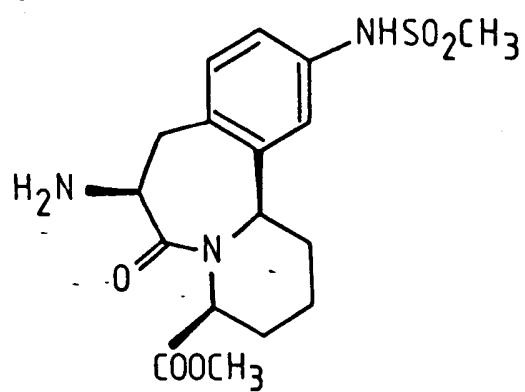
DANUBIA
szabadalmi és Védjegy közlöny
7.

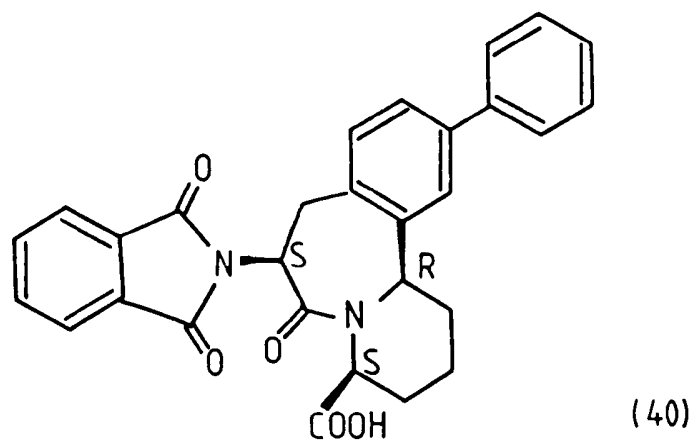
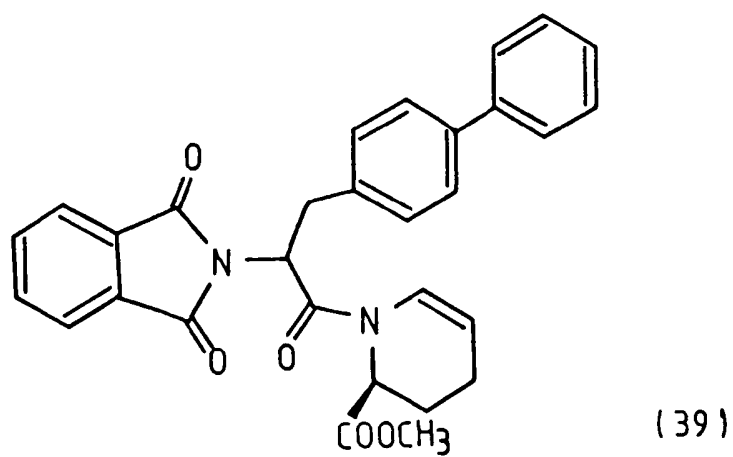
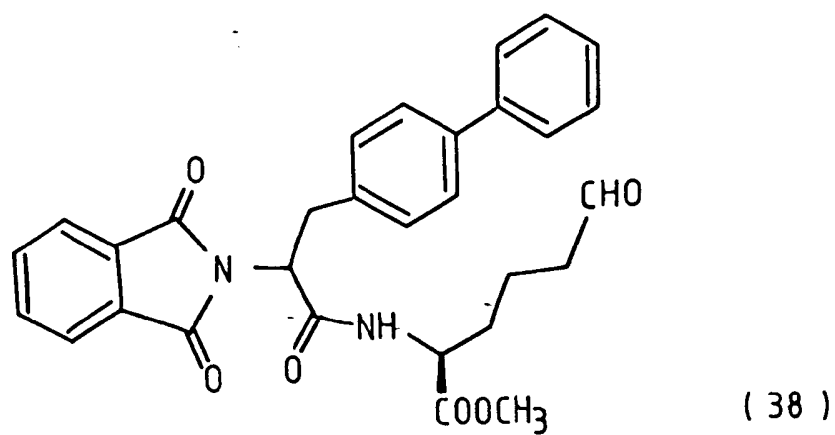
Válasz Popovics

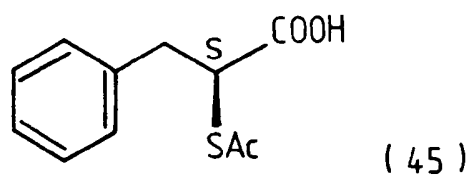
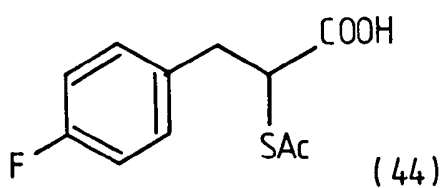
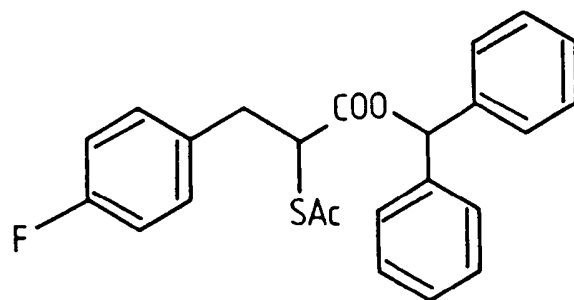
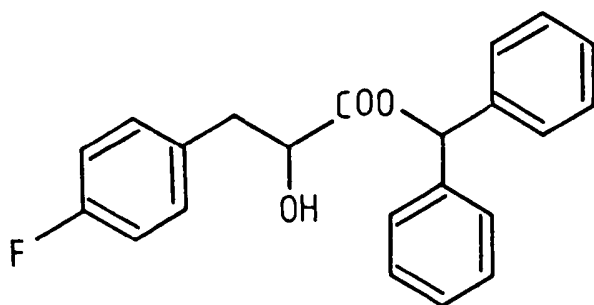
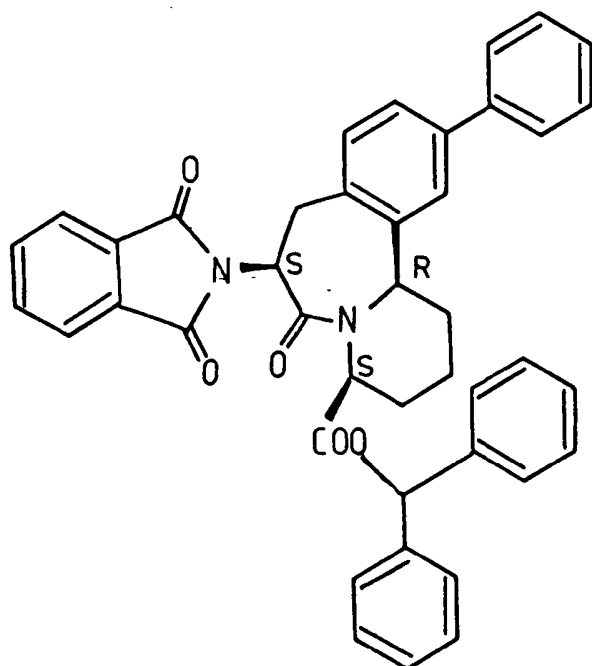




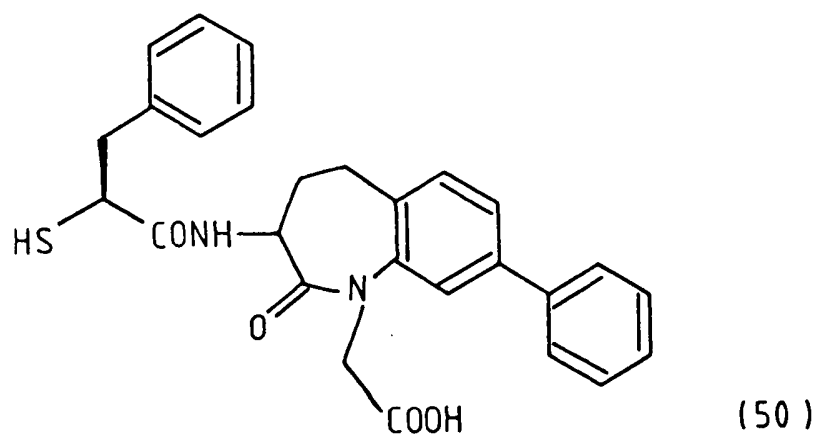
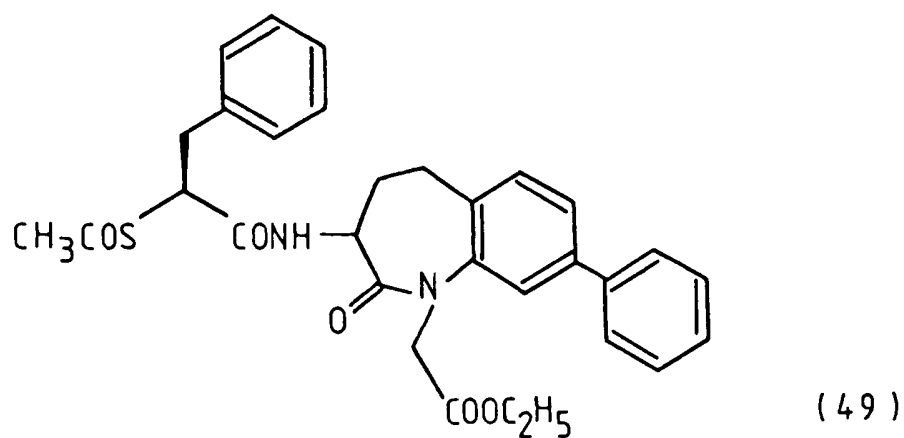
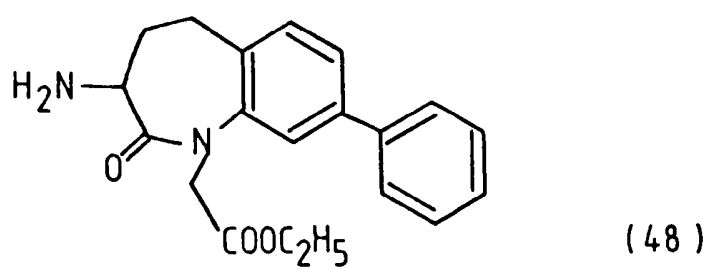
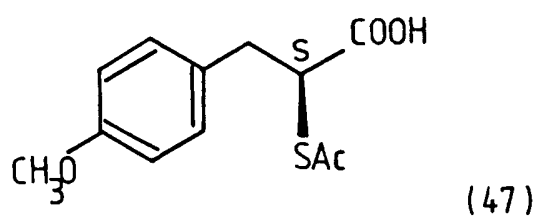
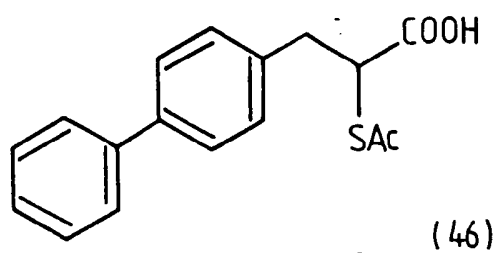


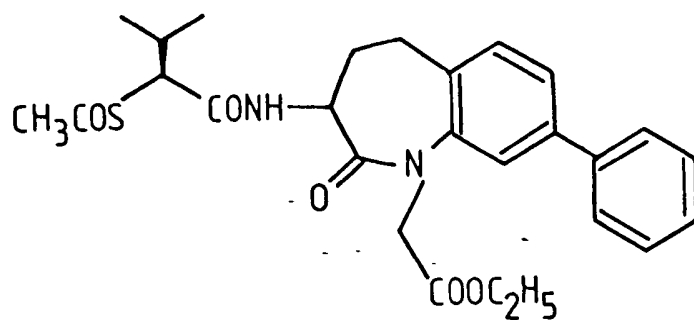




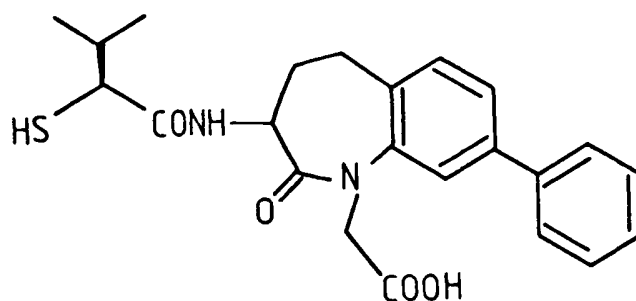


DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy kód
7.
Válasz
Dopovni

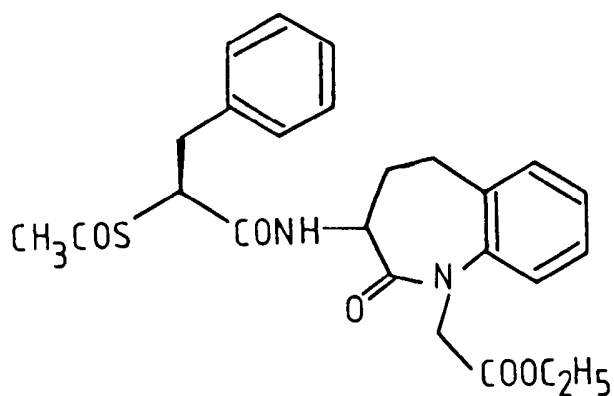




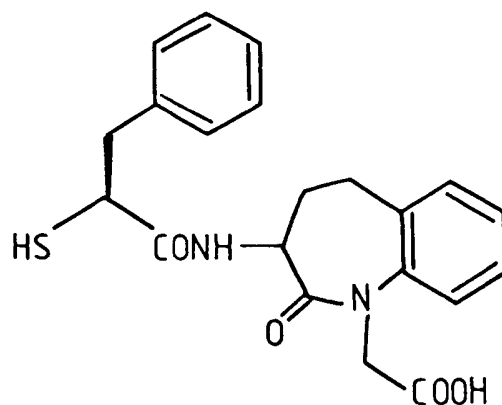
(51)



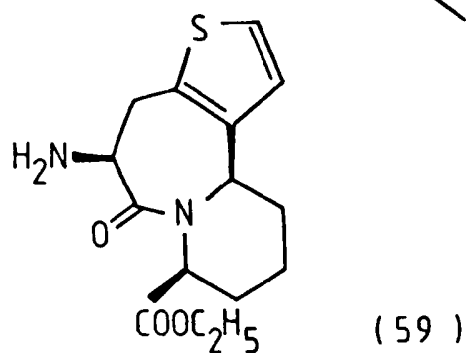
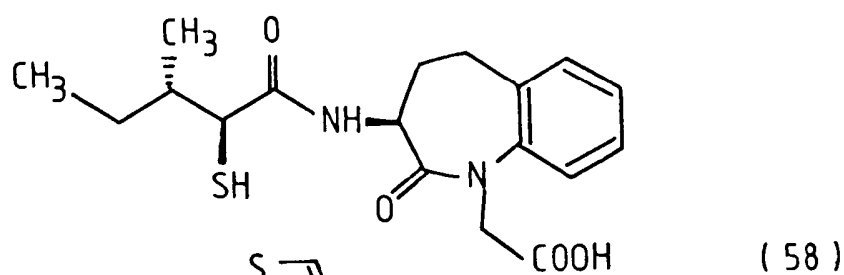
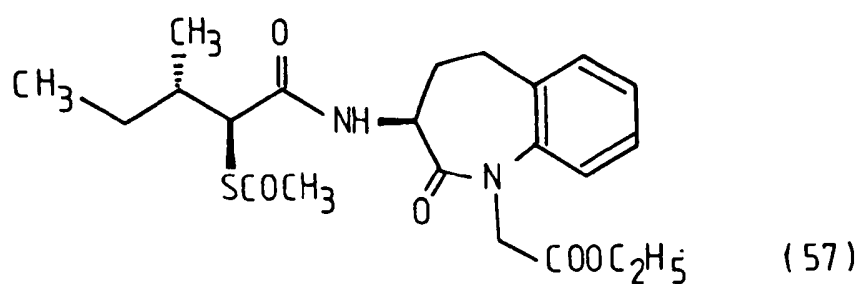
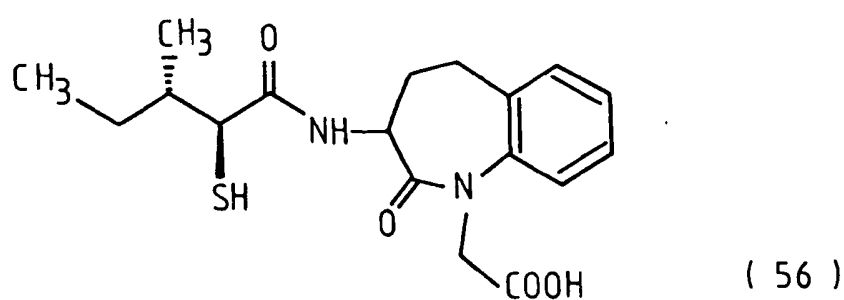
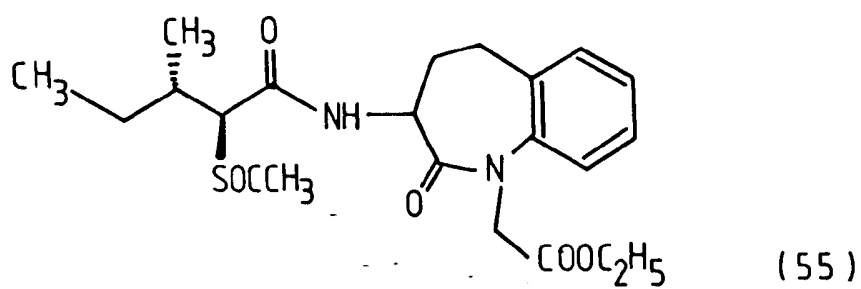
(52)



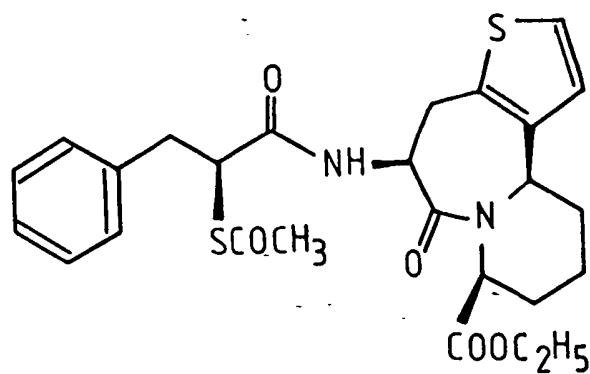
(53)



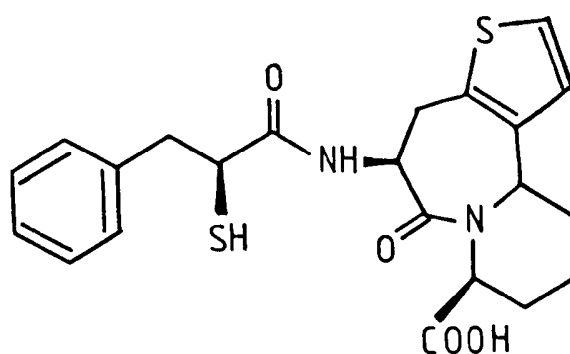
(54)



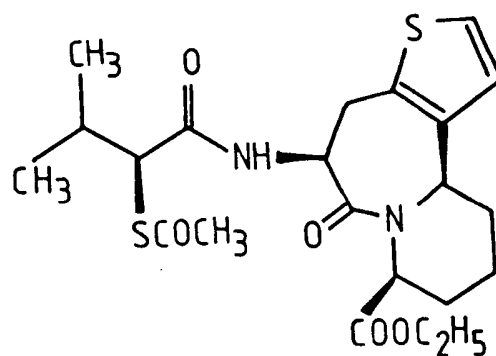
DANUBIA
3. sz. sz. és Védjegy kódja
7.
Vélt. Roporeni



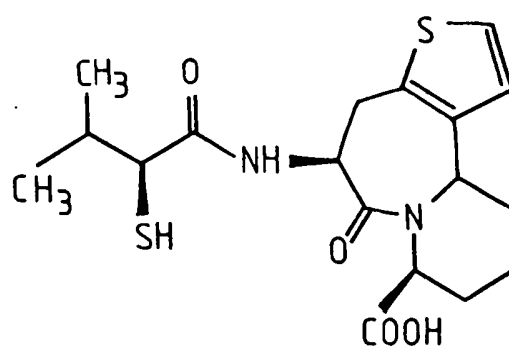
(60)



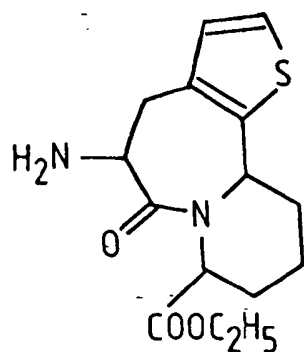
(61)



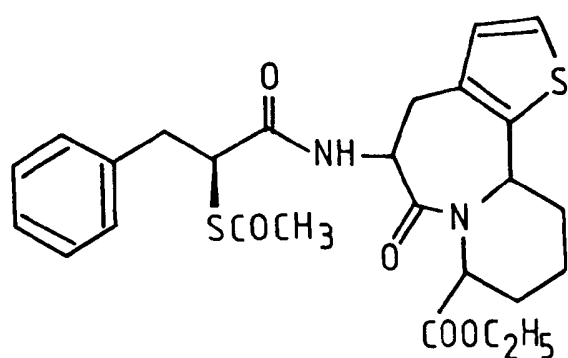
(62)



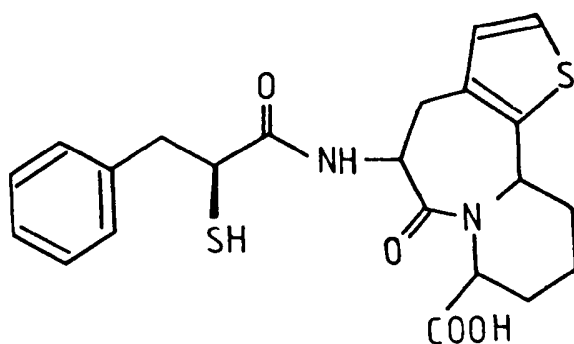
(63)



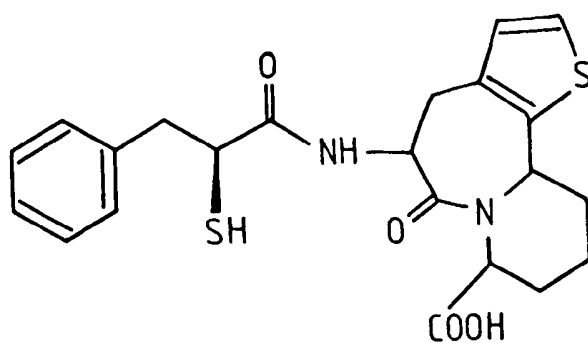
(64)



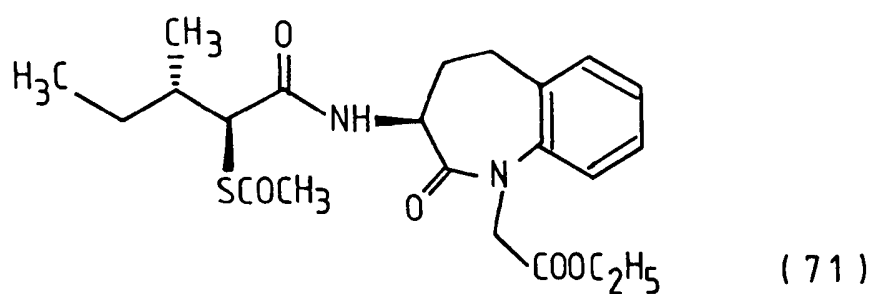
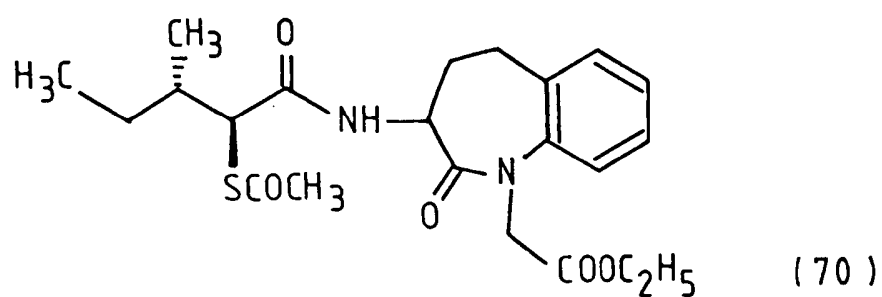
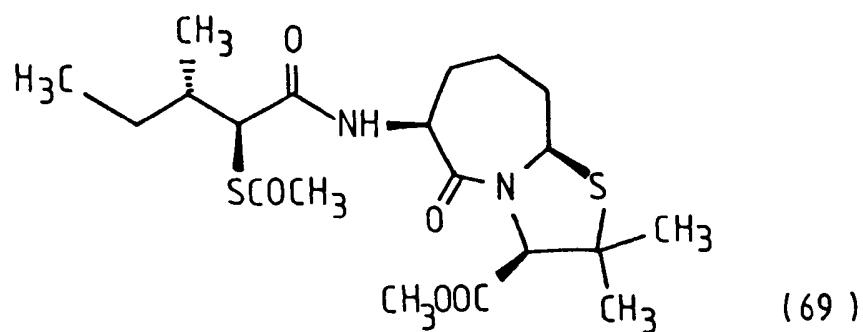
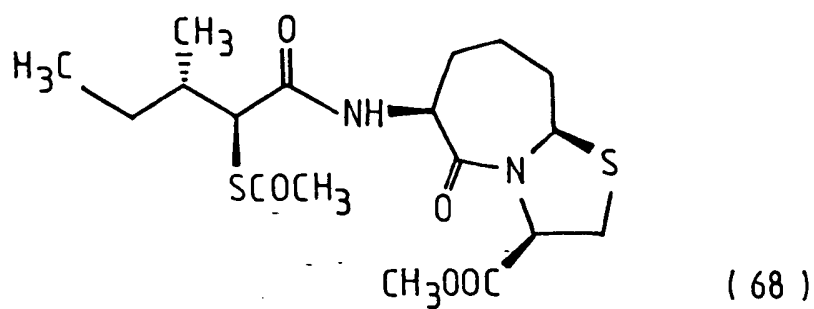
(65)

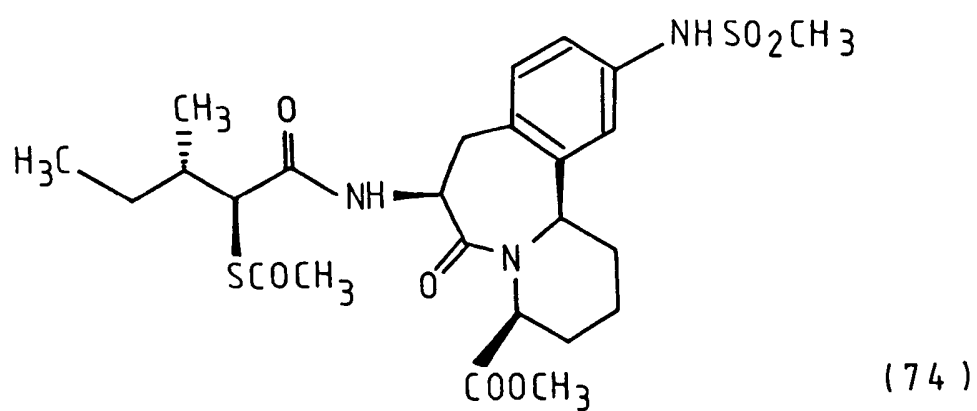
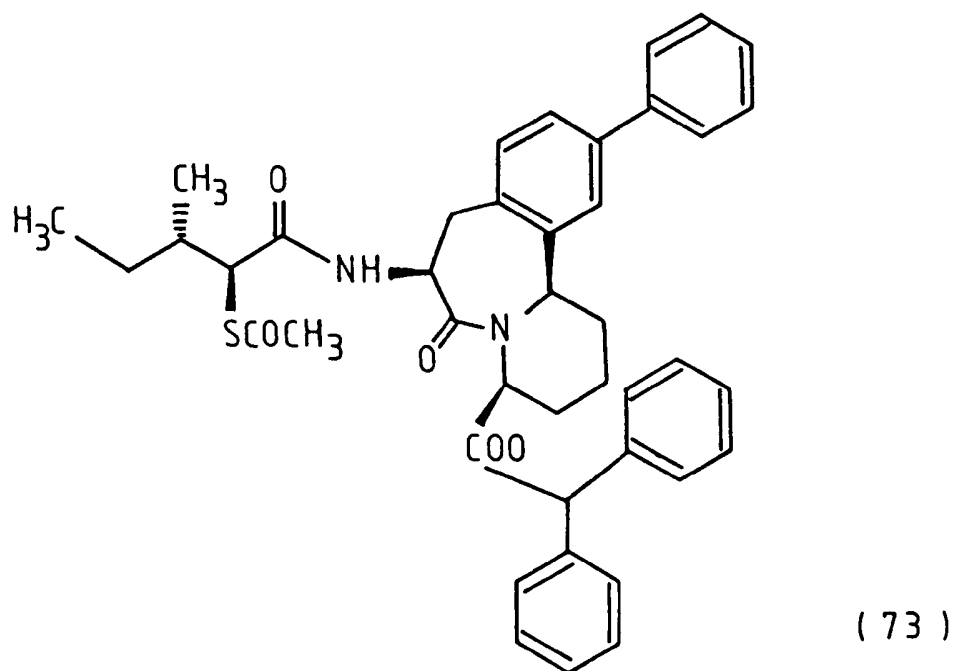
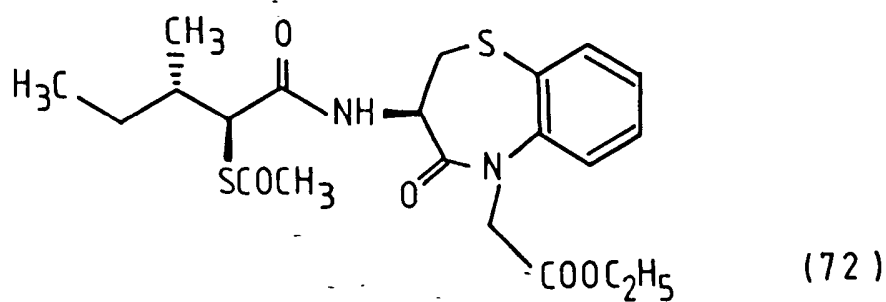


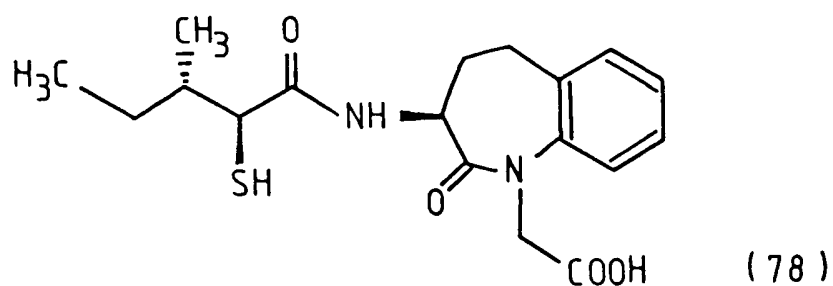
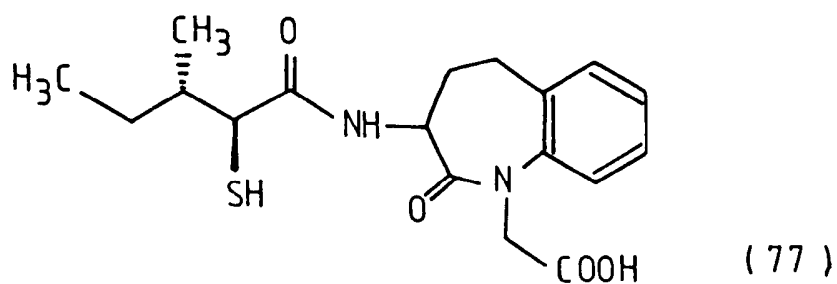
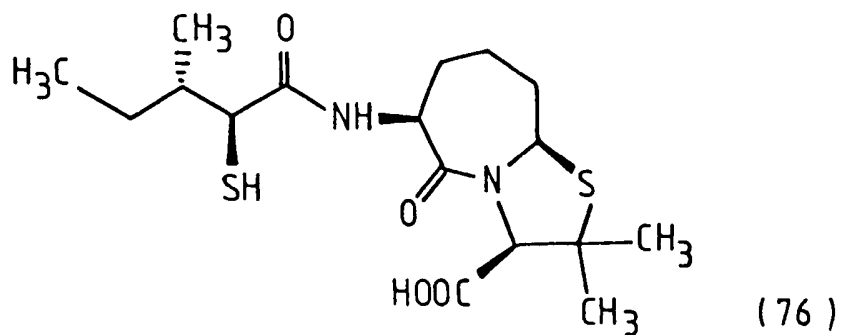
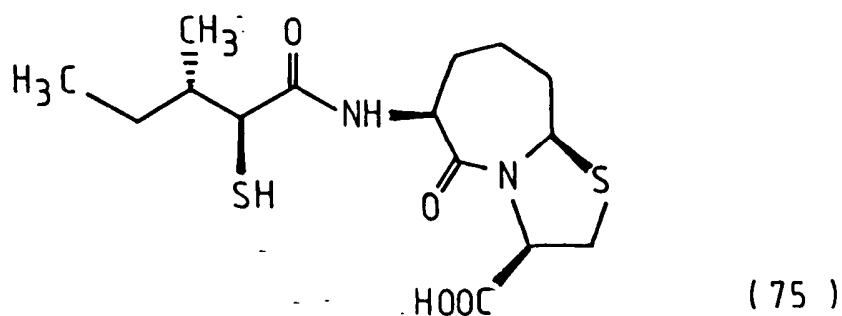
(66)

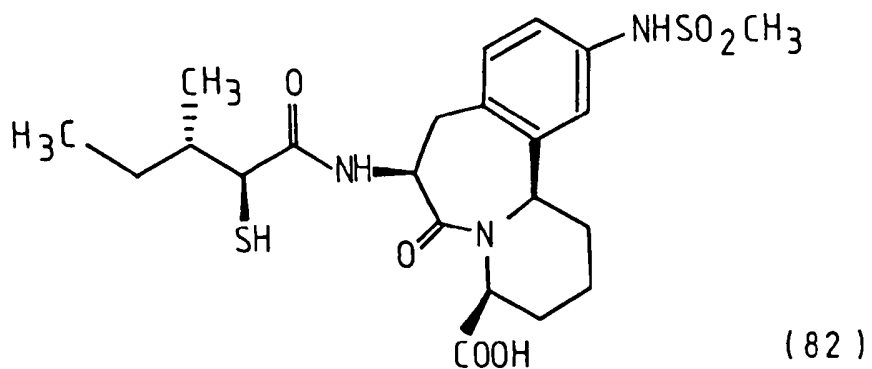
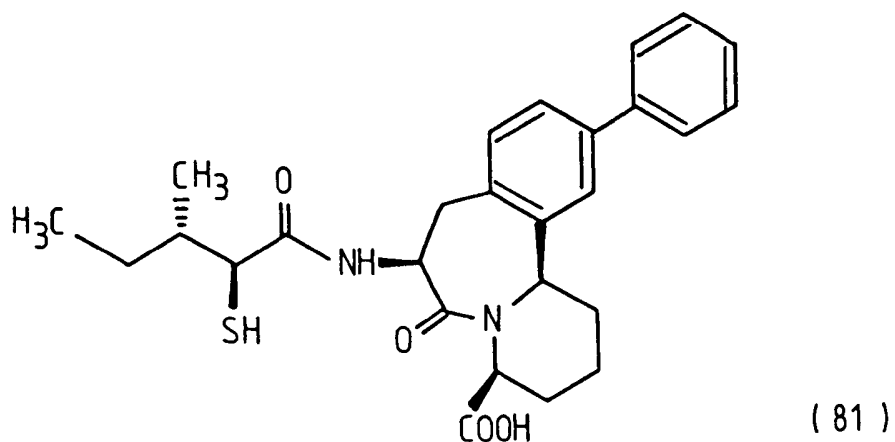
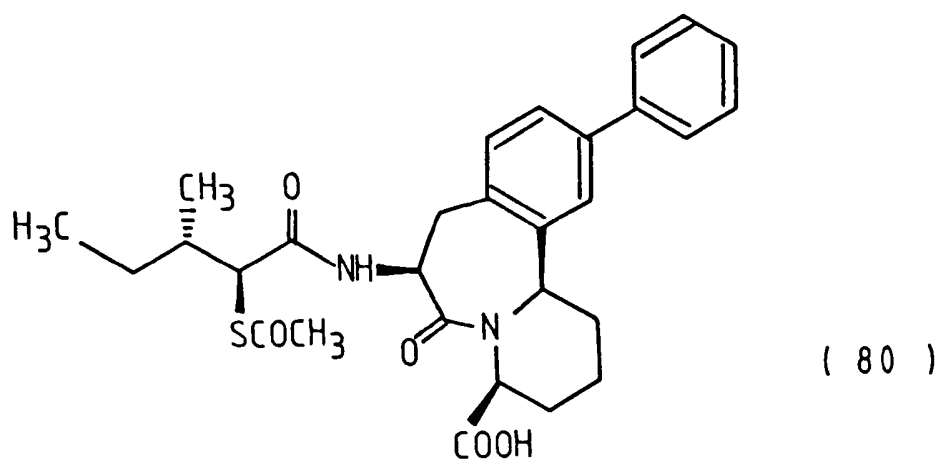
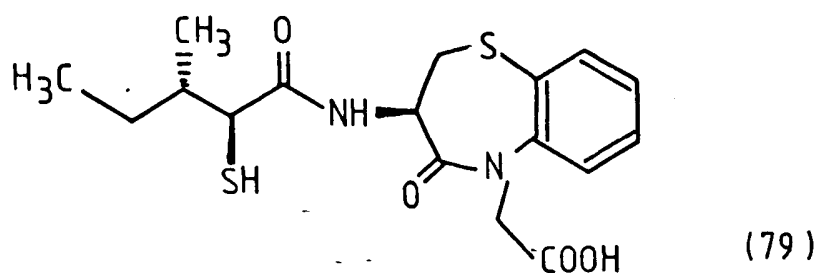


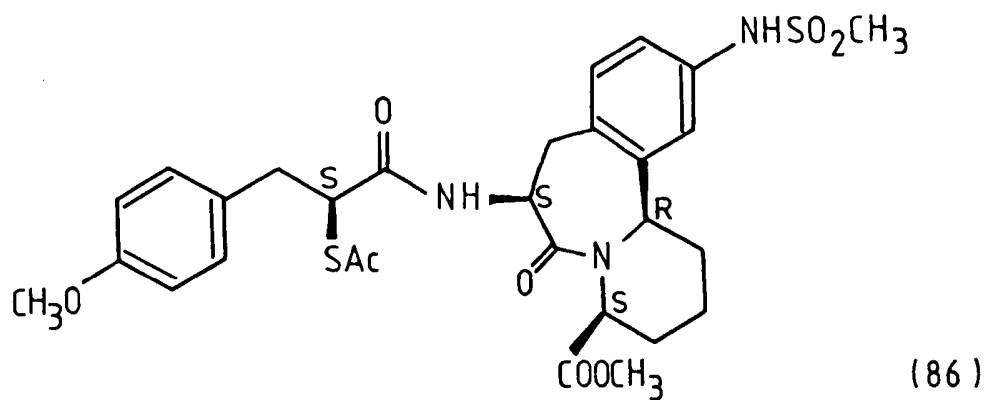
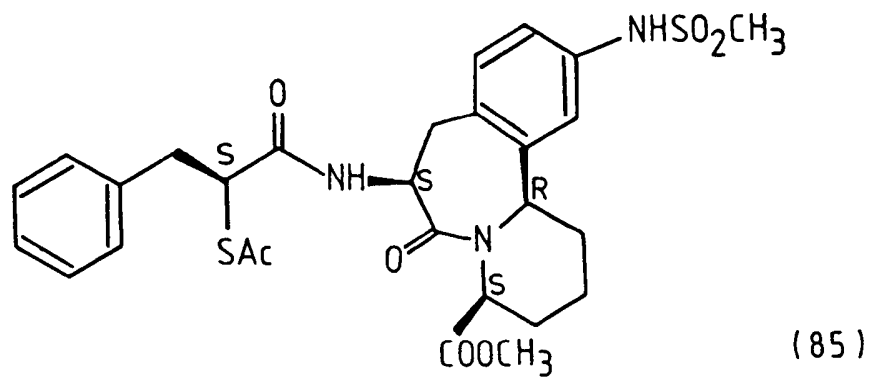
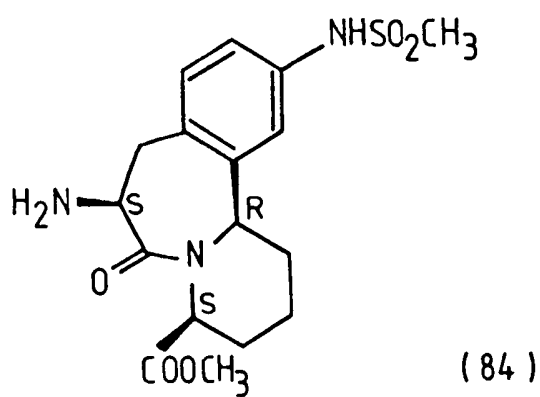
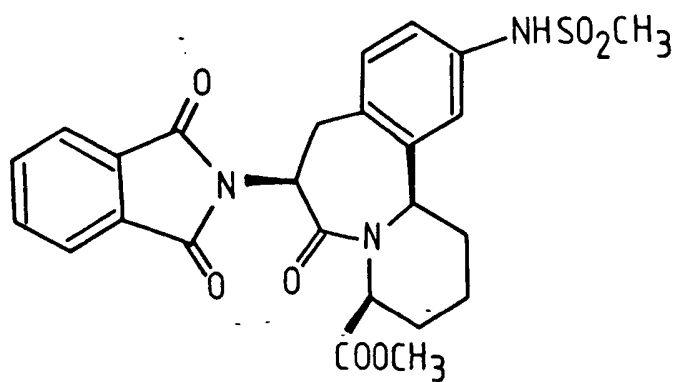
(67)

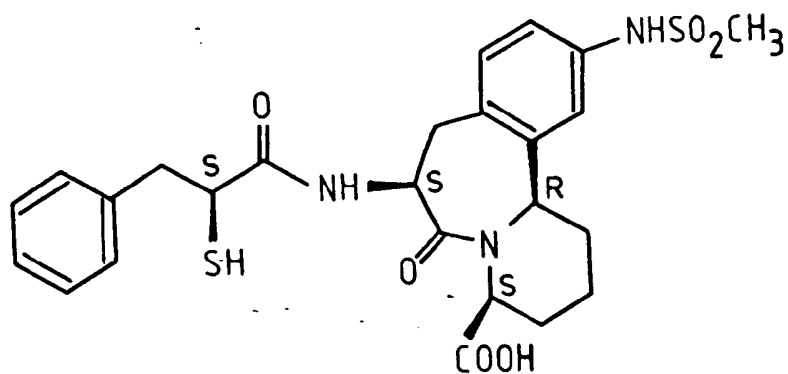




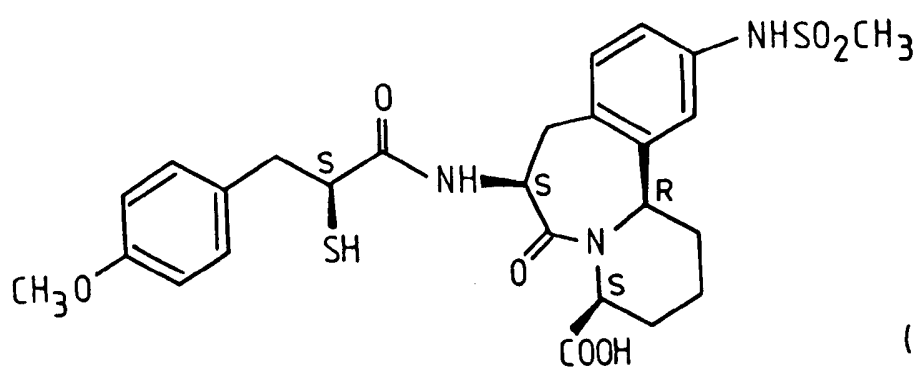




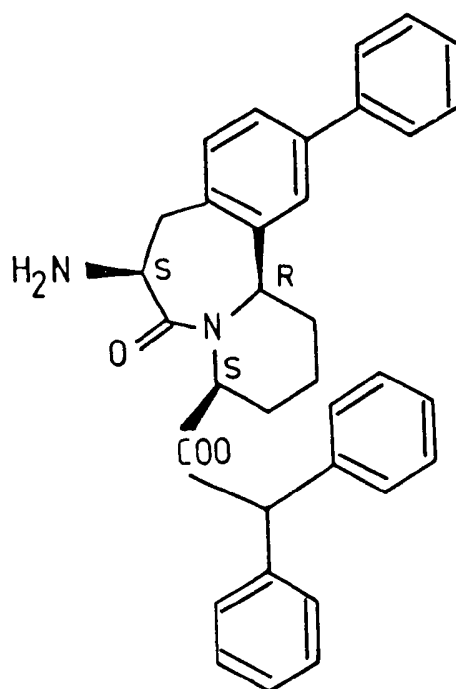




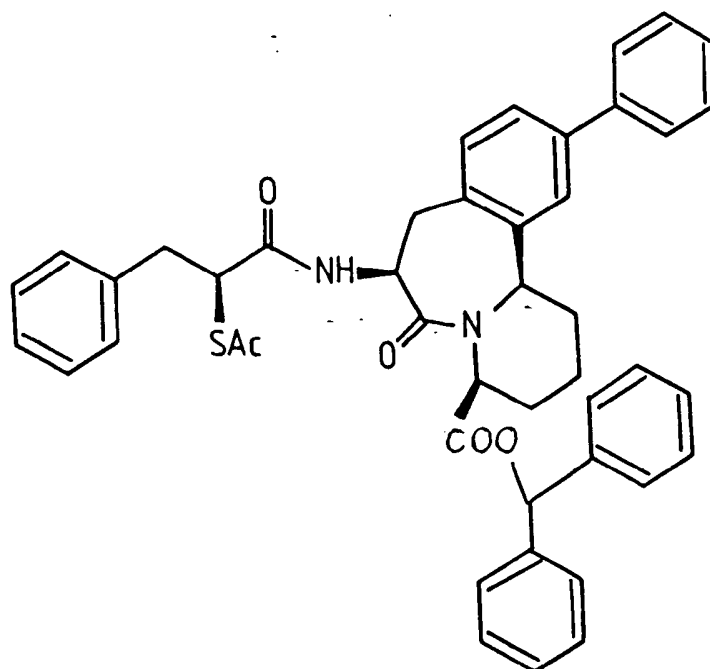
(87)



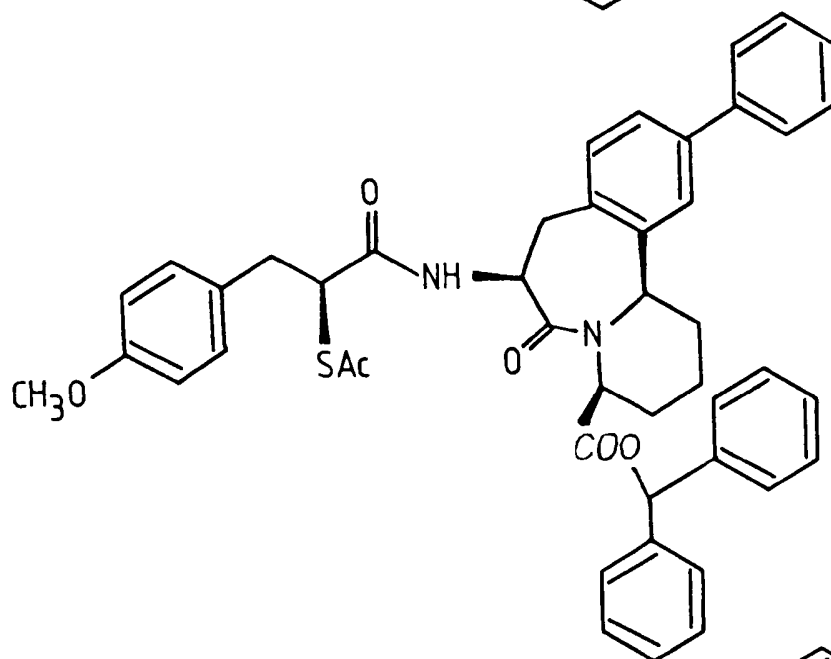
(88)



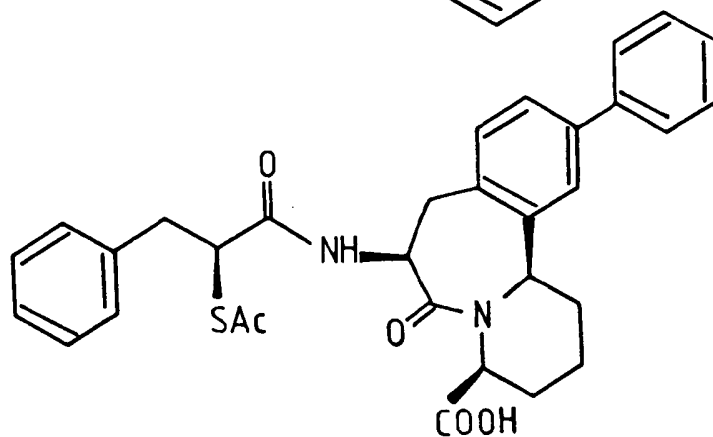
(89)



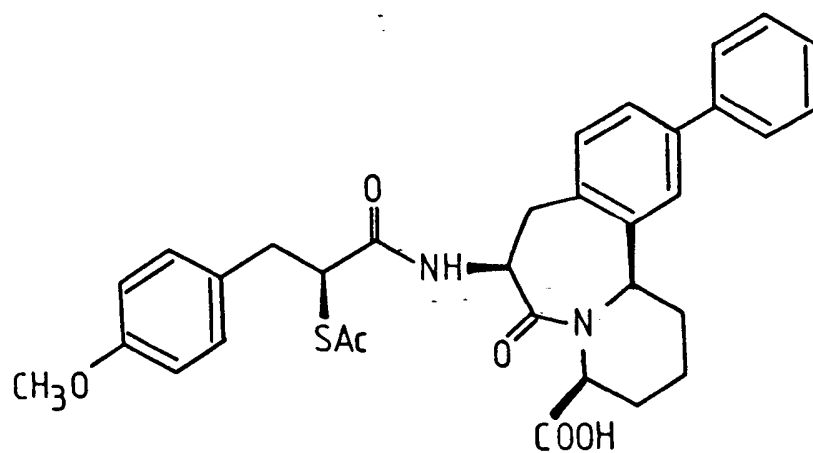
(90)



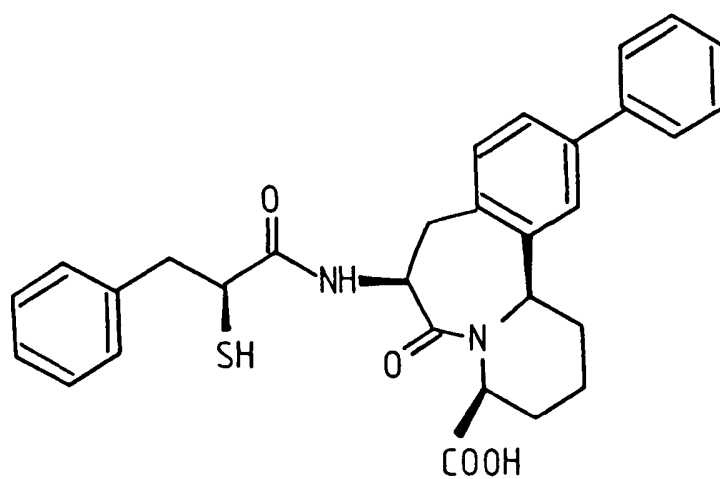
(91)



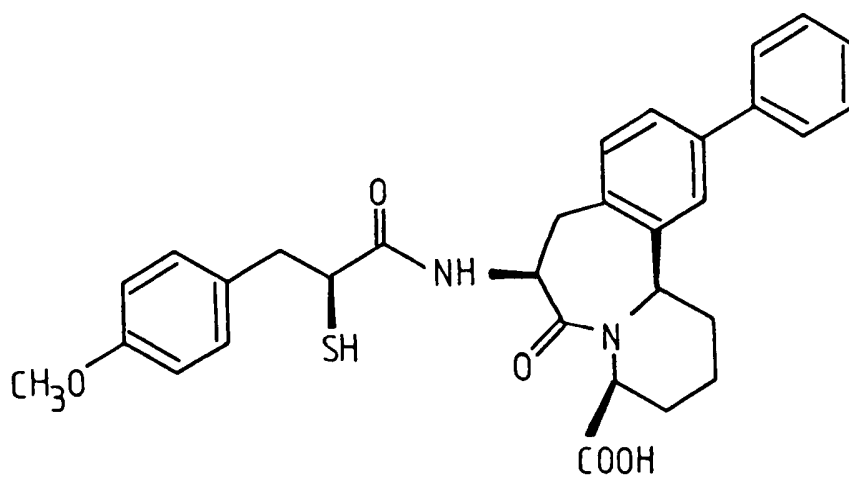
(92)



(93)

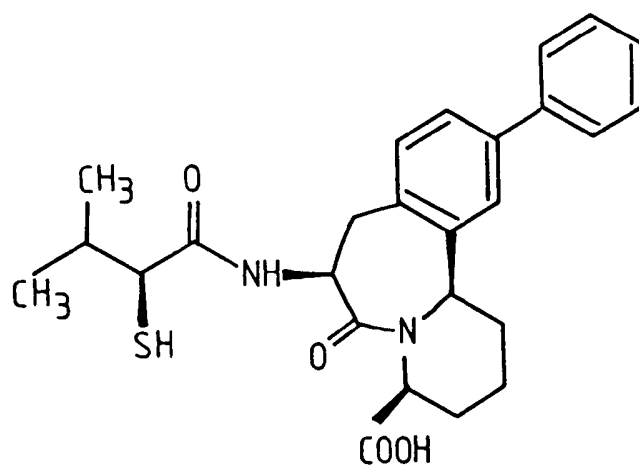
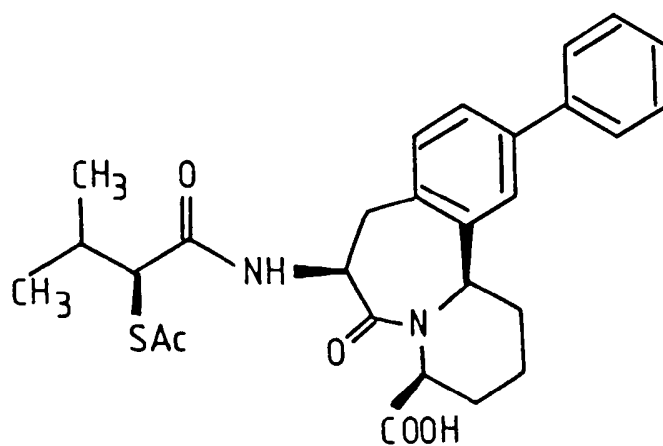
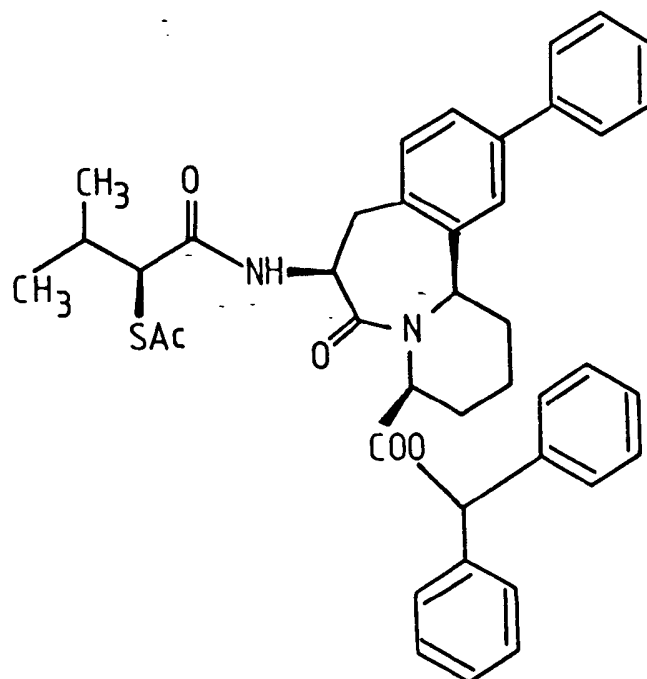


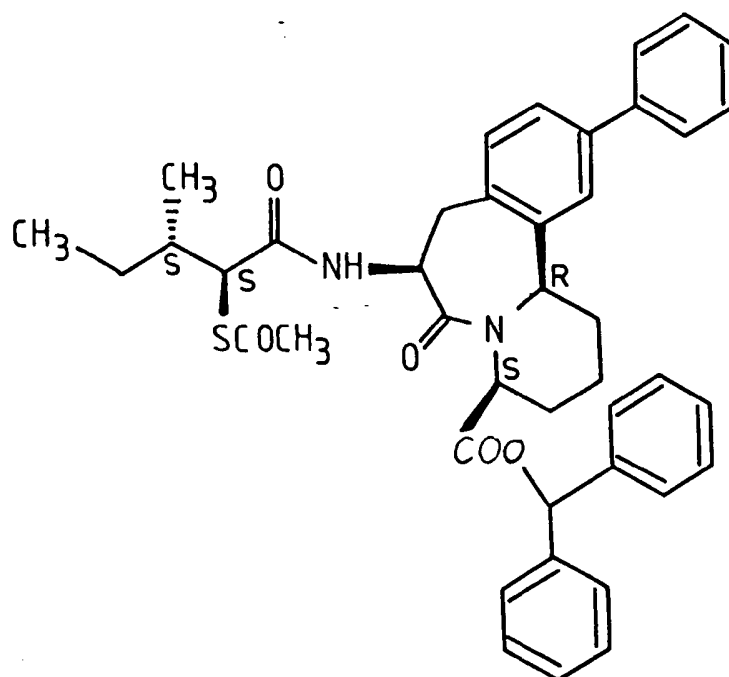
(94)



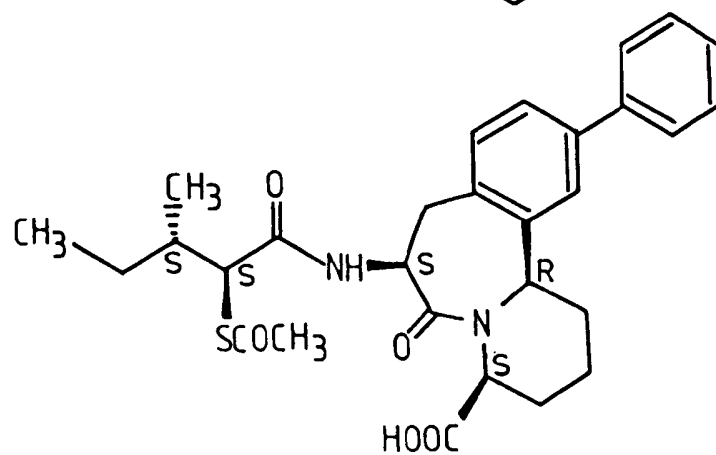
(95)

DANUBIA
Számadalmi és Védjegy kód
Válasz 7. *Popovics*

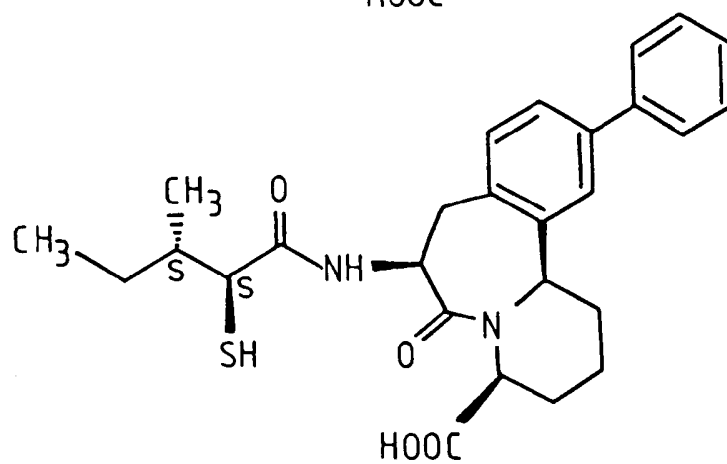




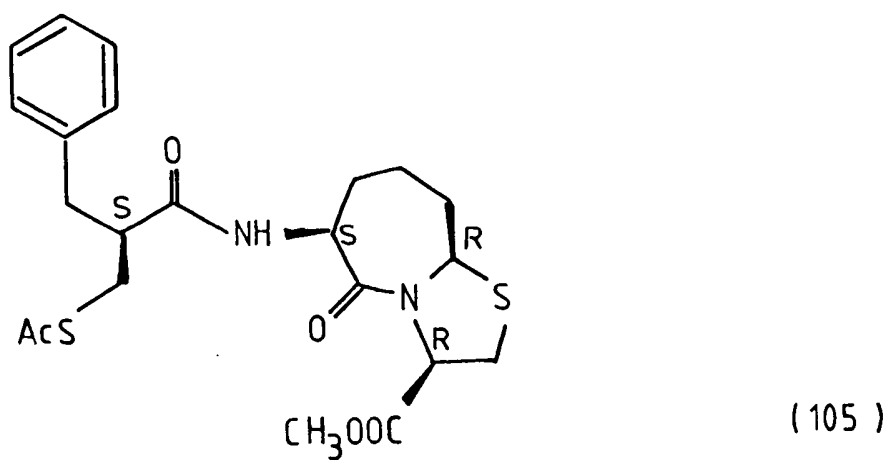
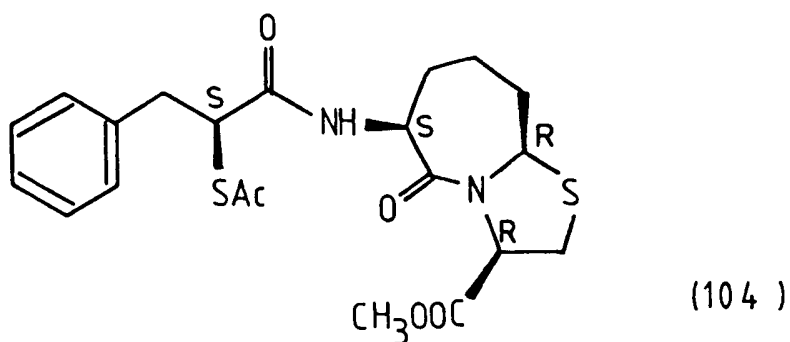
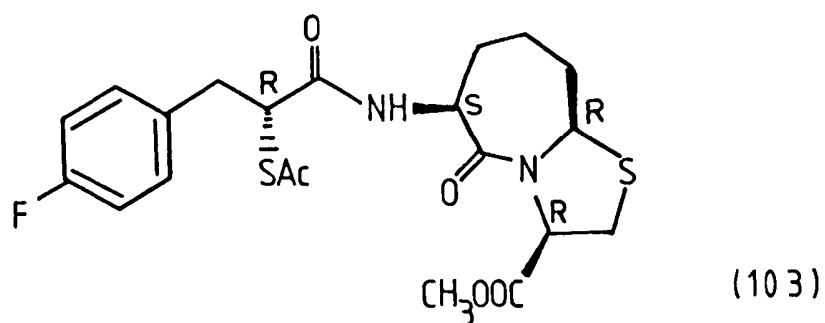
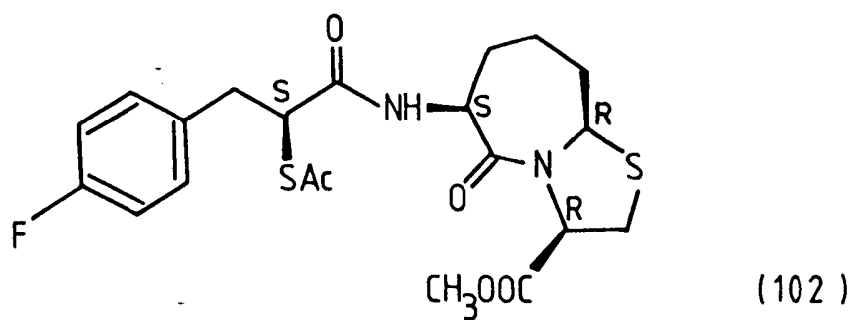
(99)

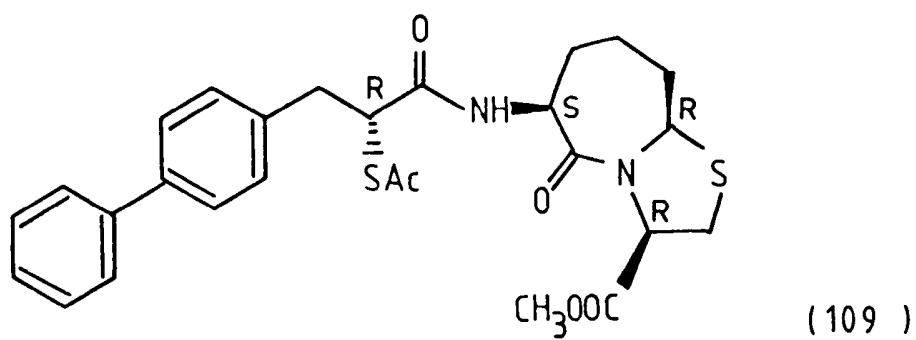
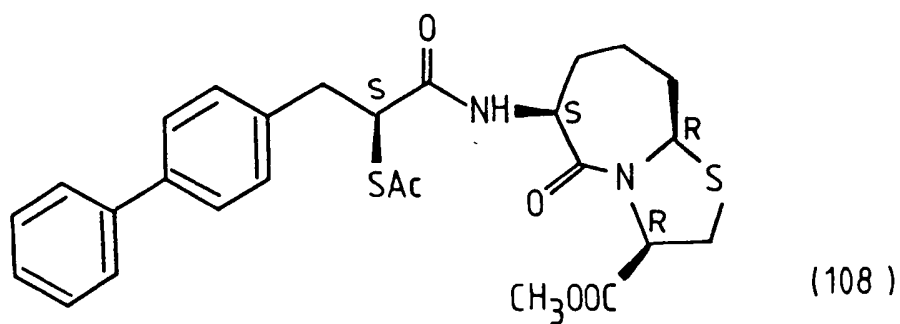
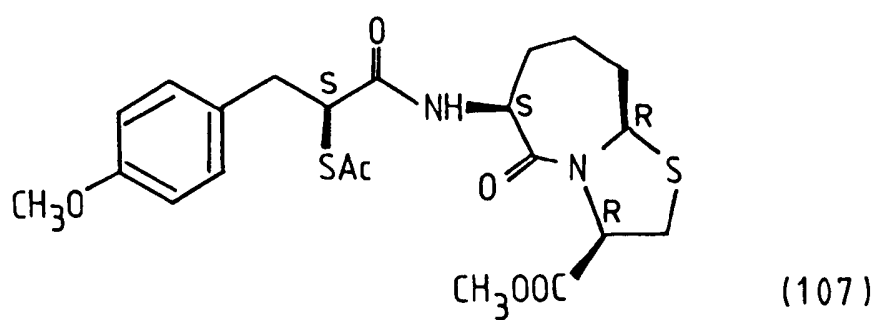
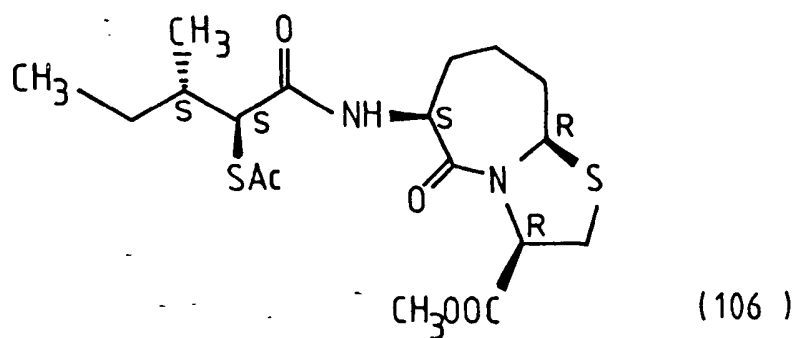


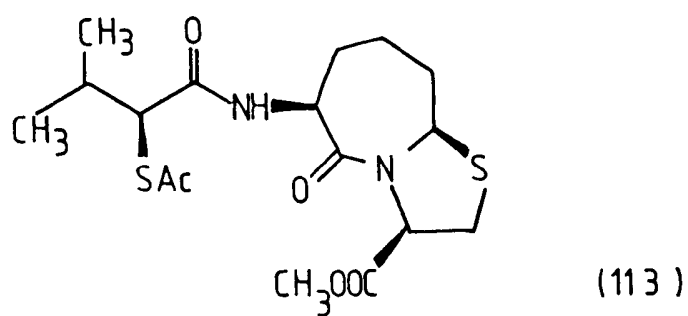
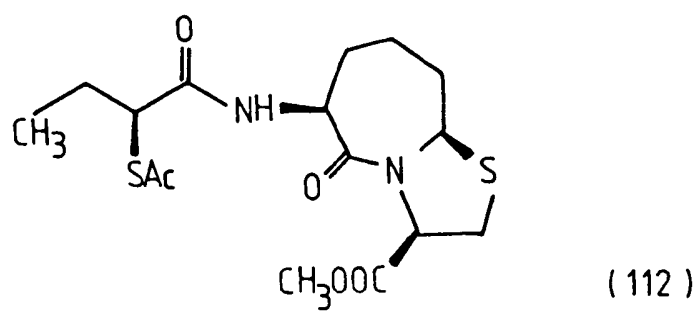
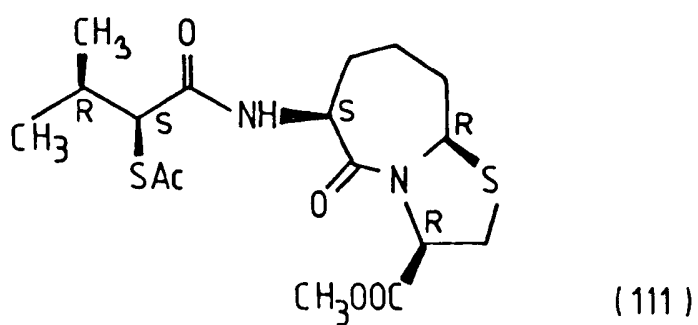
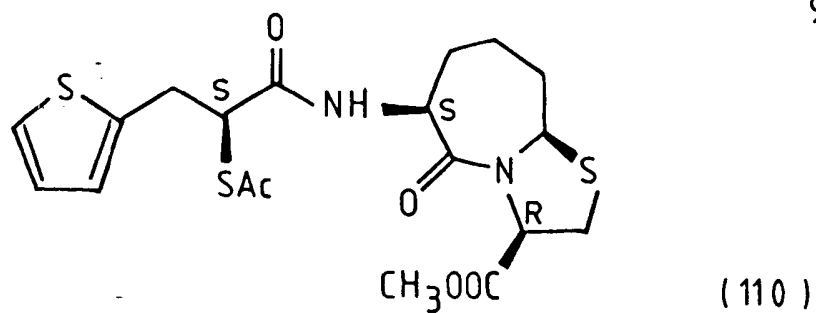
(100)

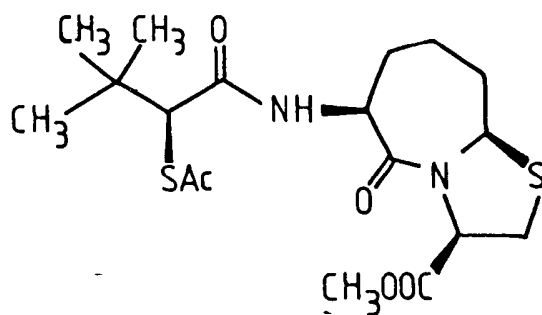


(101)

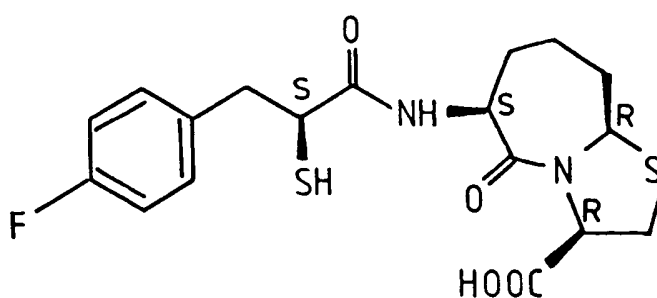




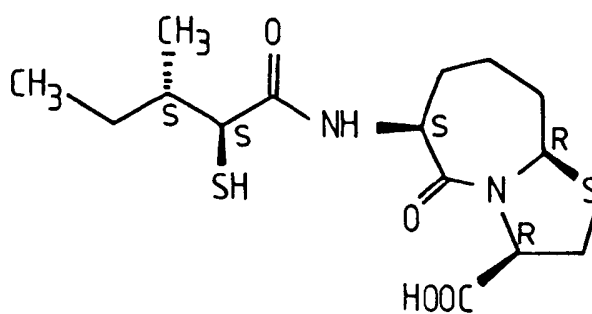




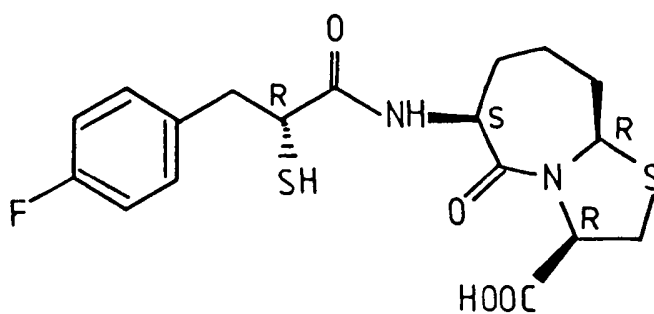
(114)



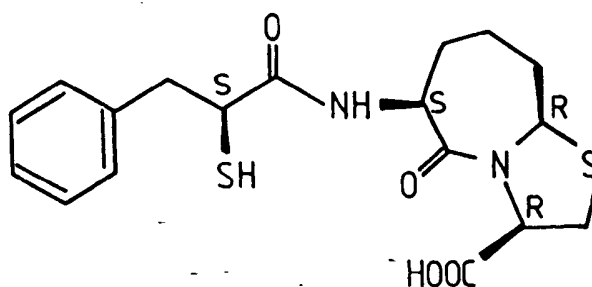
(115)



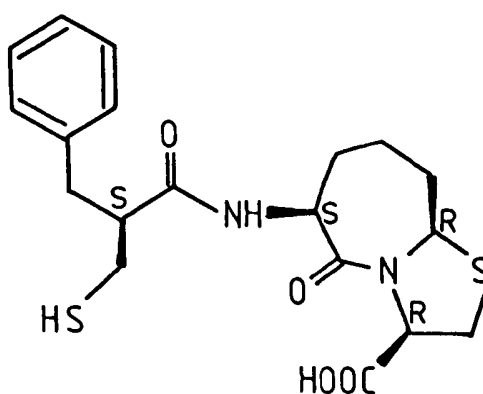
(116)



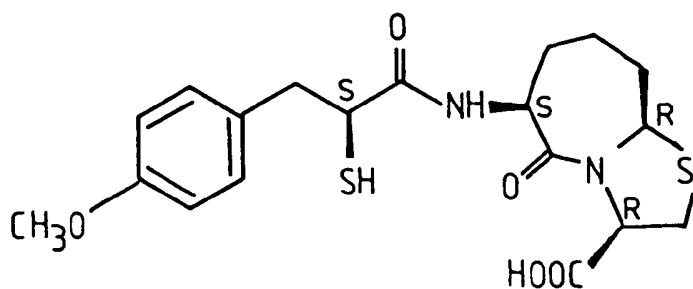
(117)



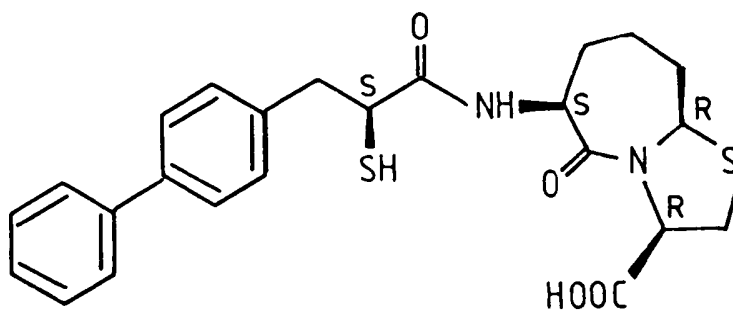
(118)



(119)

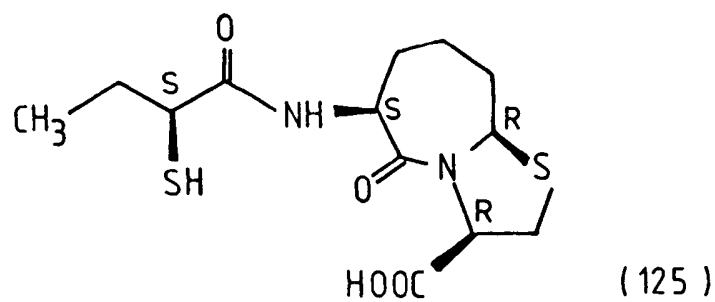
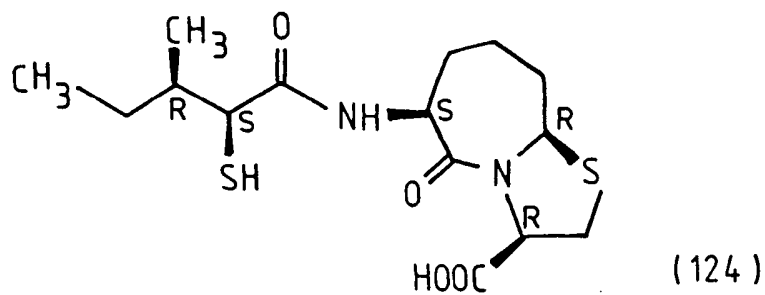
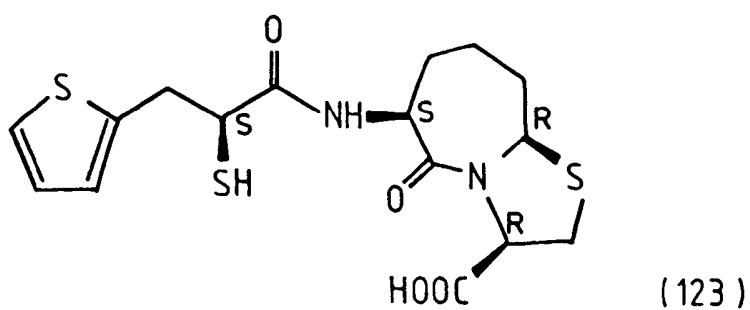
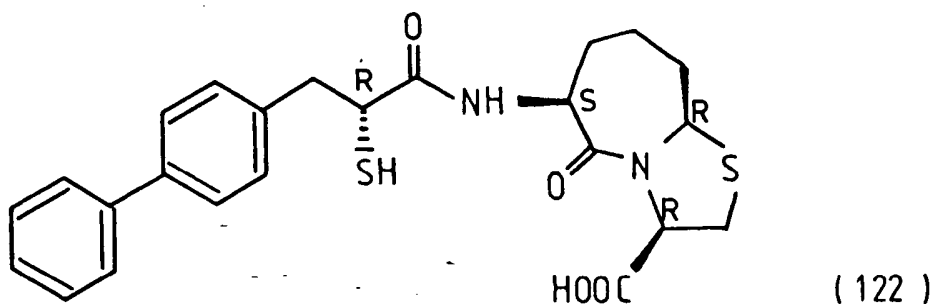


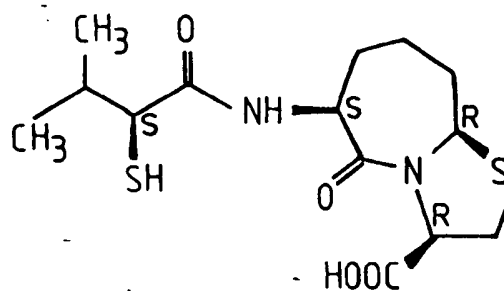
(120)



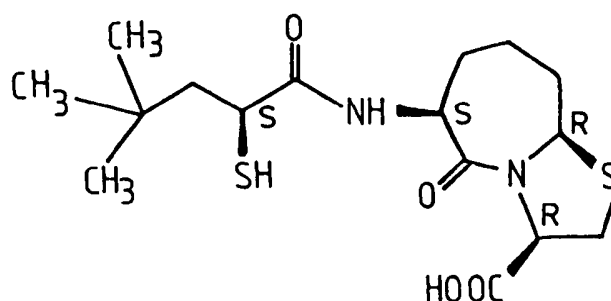
(121)

DANUBIA
 Szabadalmi és Védjegy koda
 7.
 Válasz Törvény

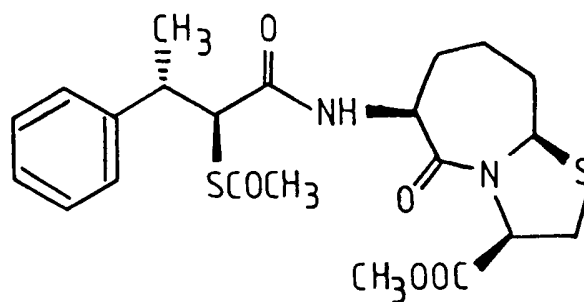




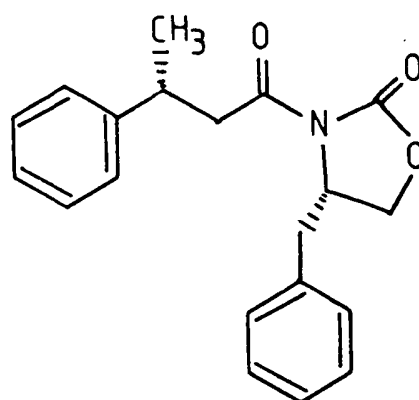
(126)



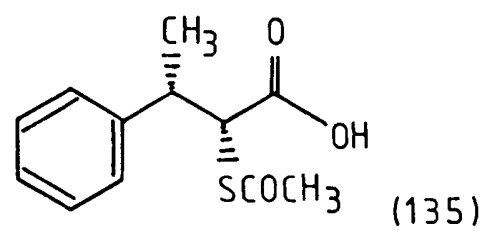
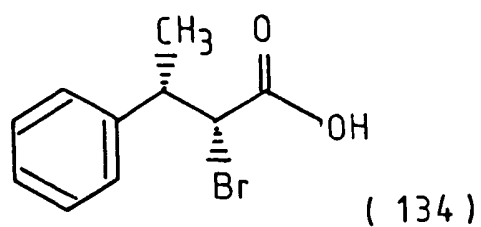
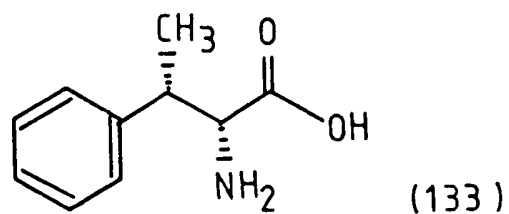
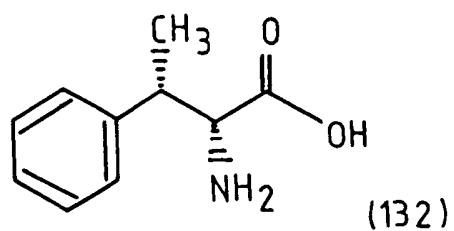
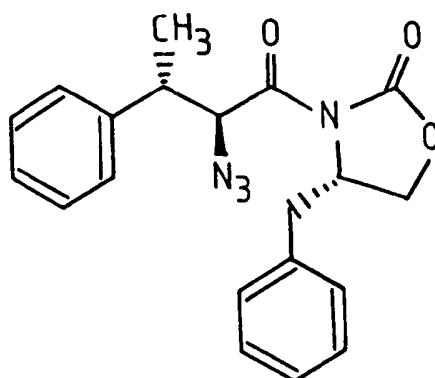
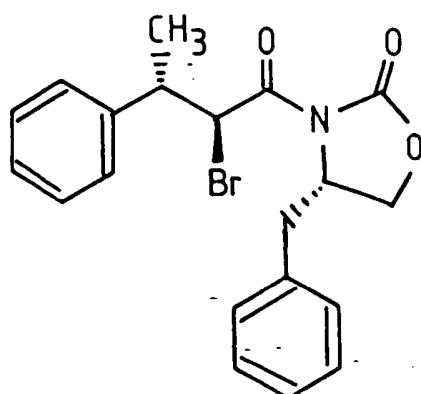
(127)

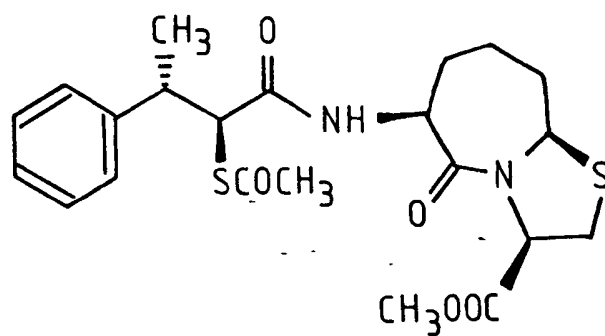


(128)

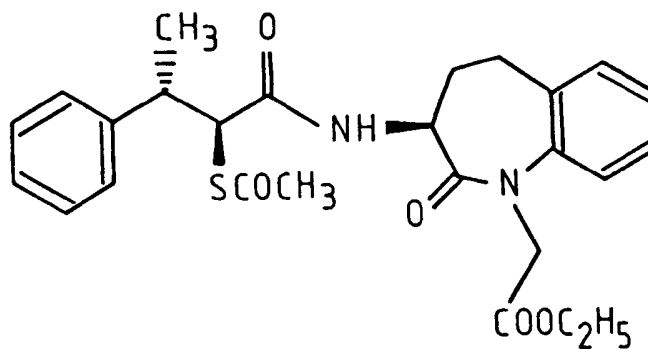


(129)

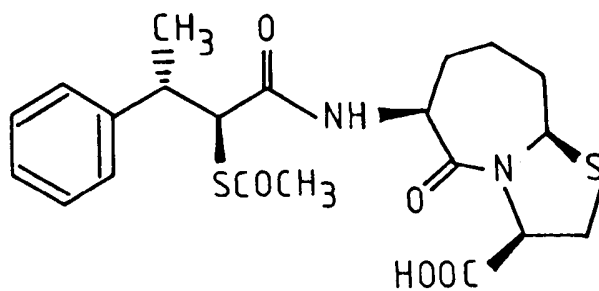




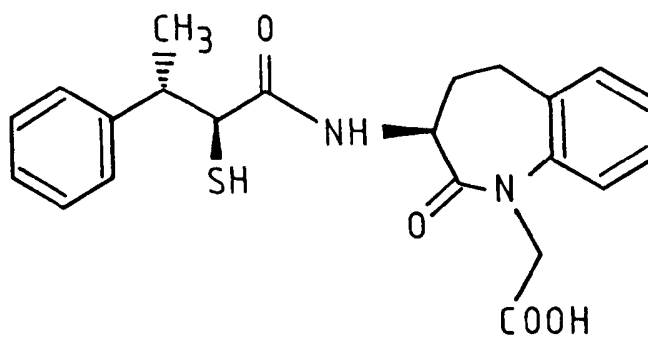
(136)



(137)

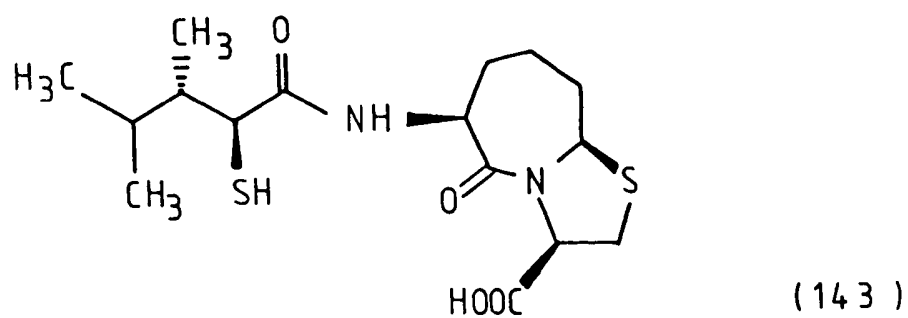
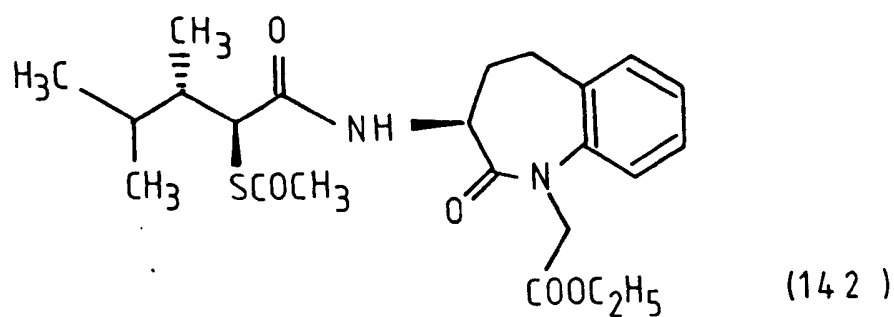
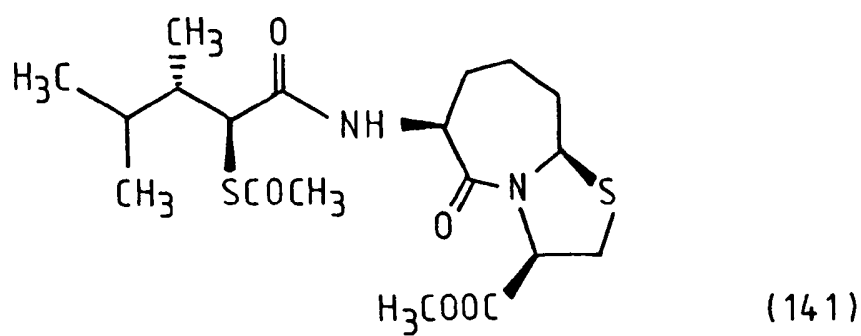
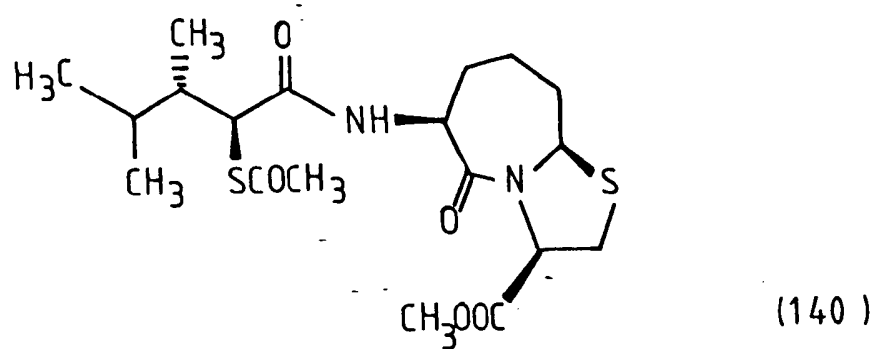


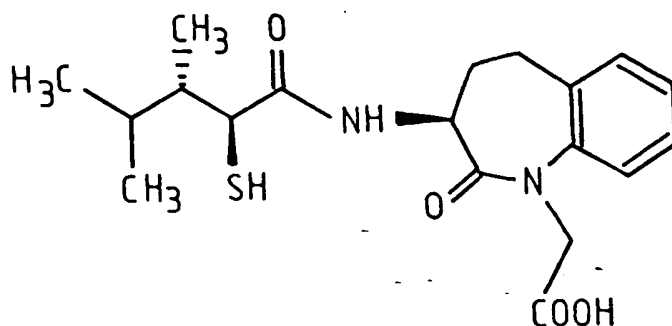
(138)



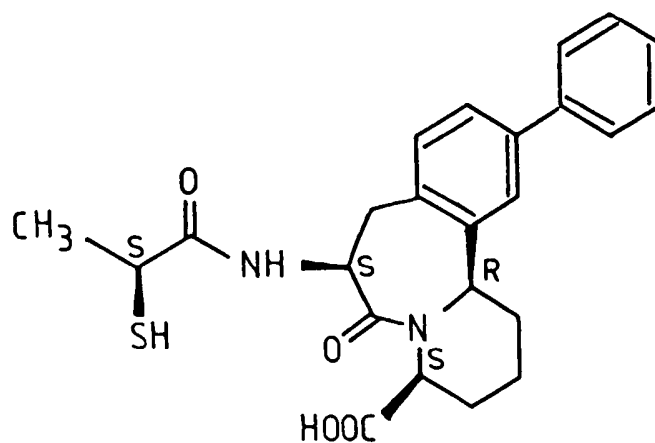
(139)

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegykódja
7.
János Popovics

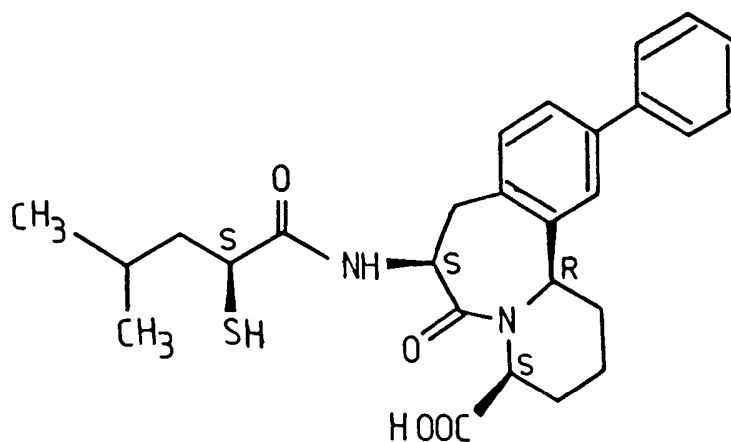




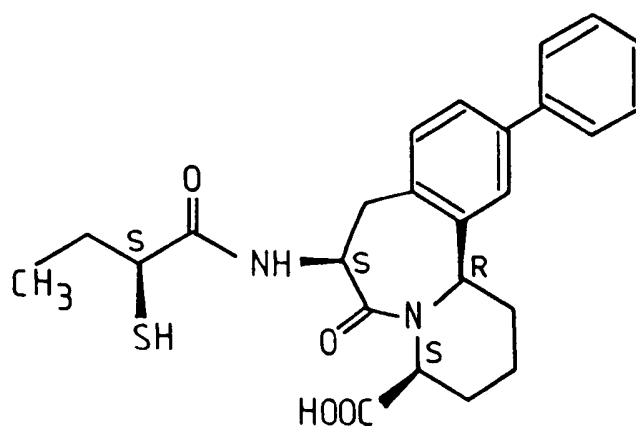
(144)



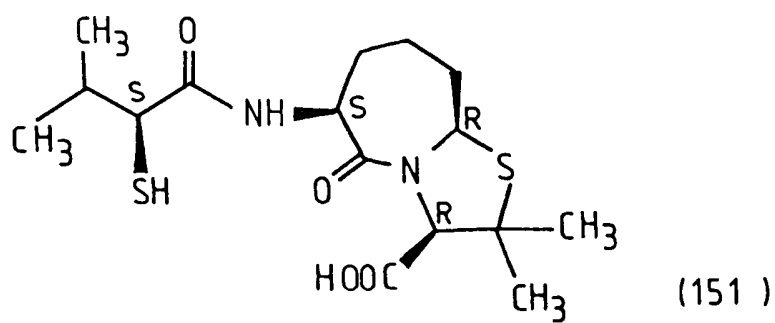
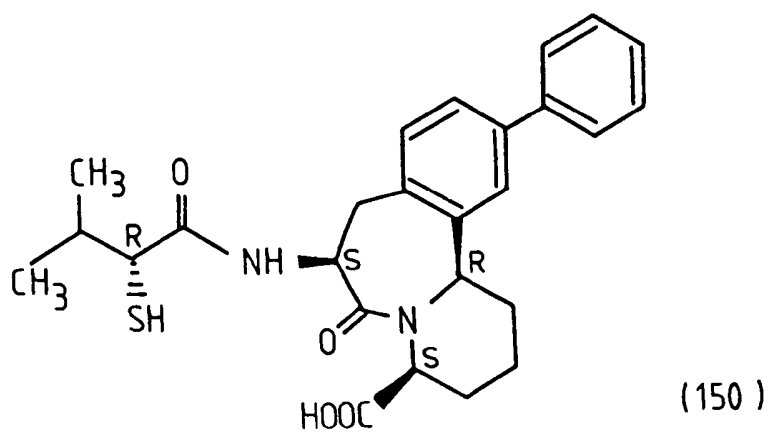
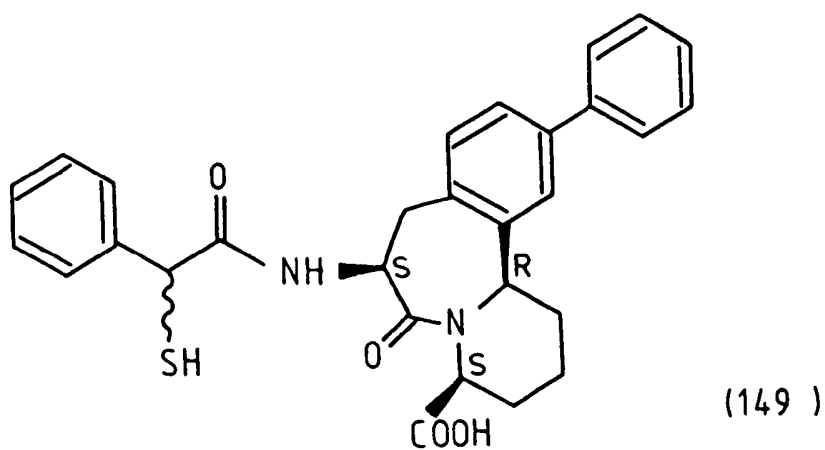
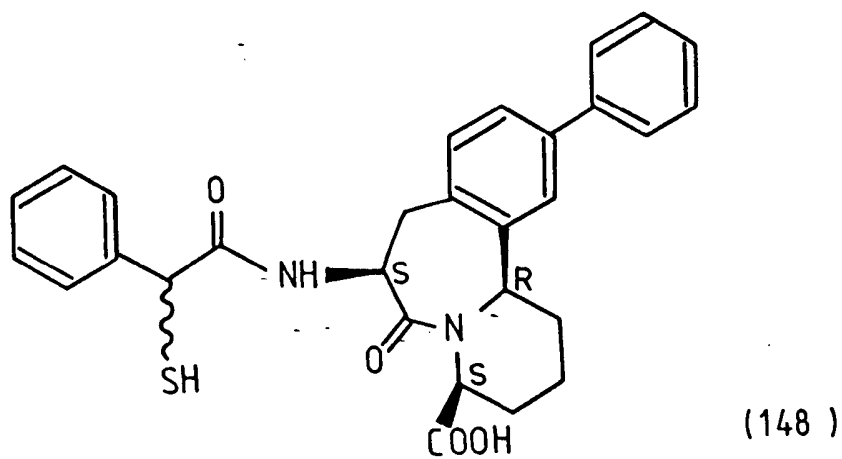
(145)

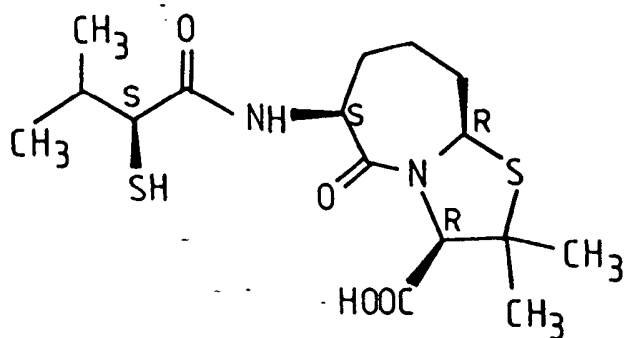


(146)

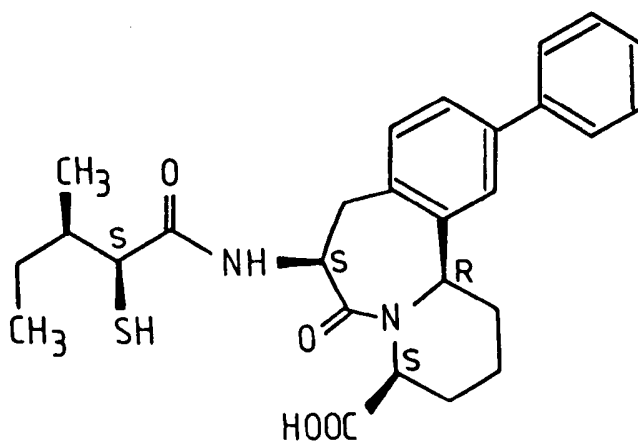


(147)

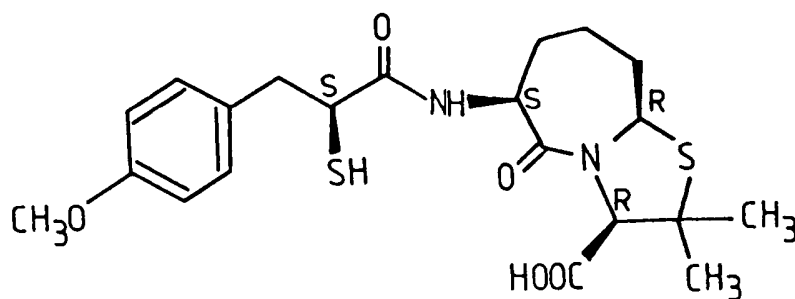




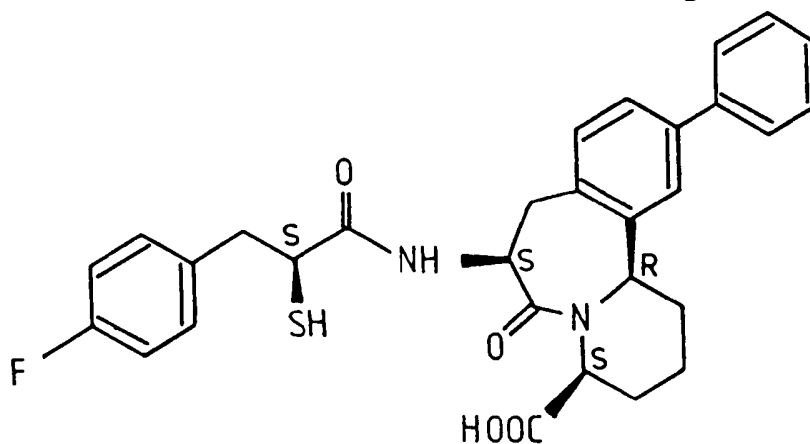
(152)



(153)

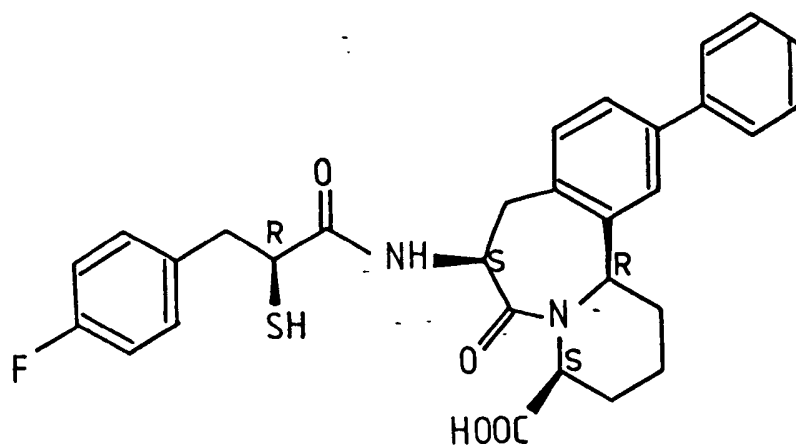


(154)

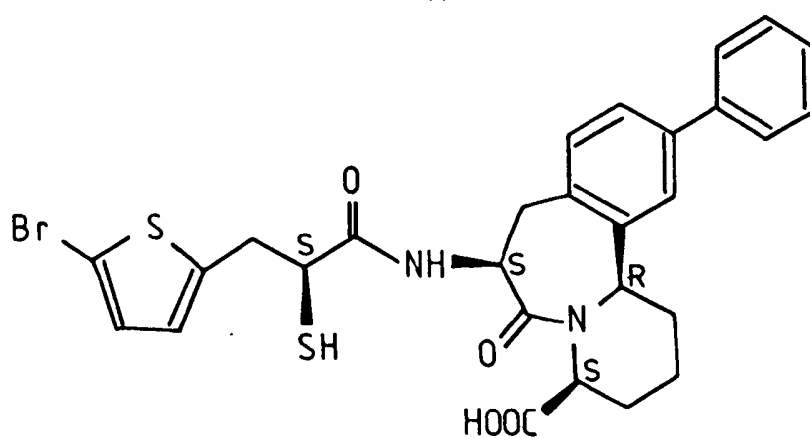


(155)

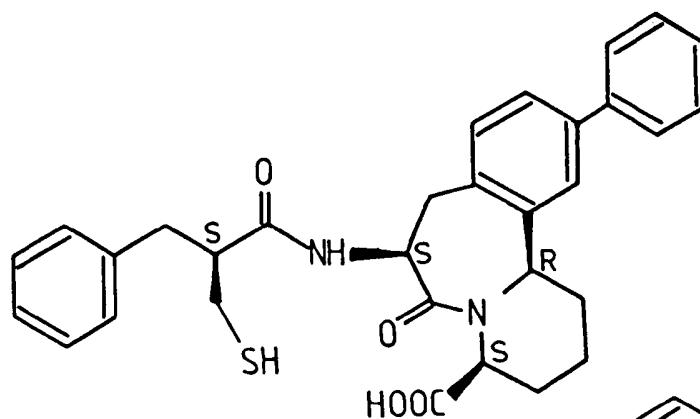
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy kód
Válasz: Popovics



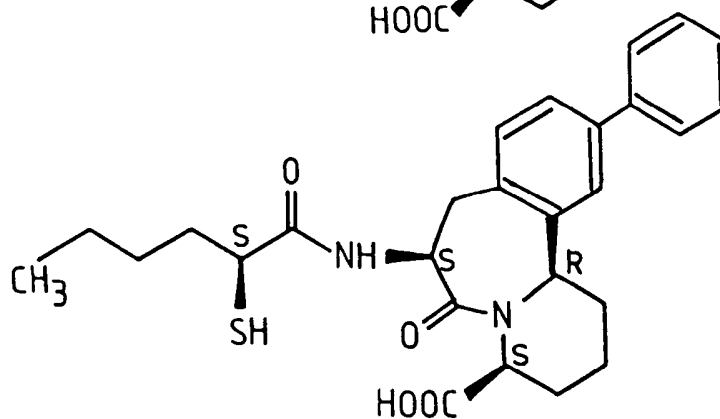
(156)



(157)

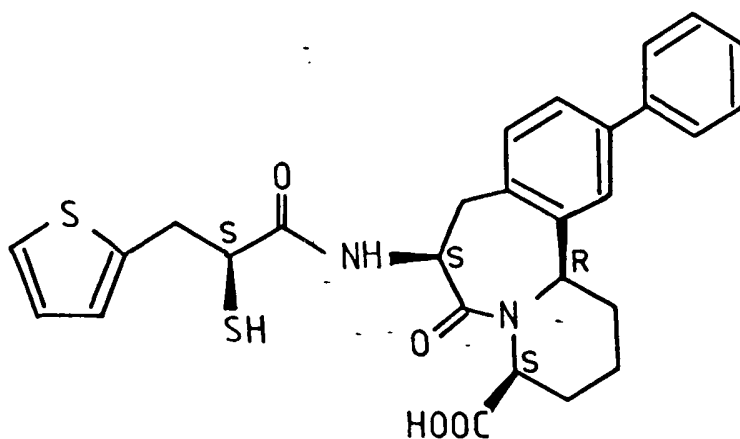


(158)

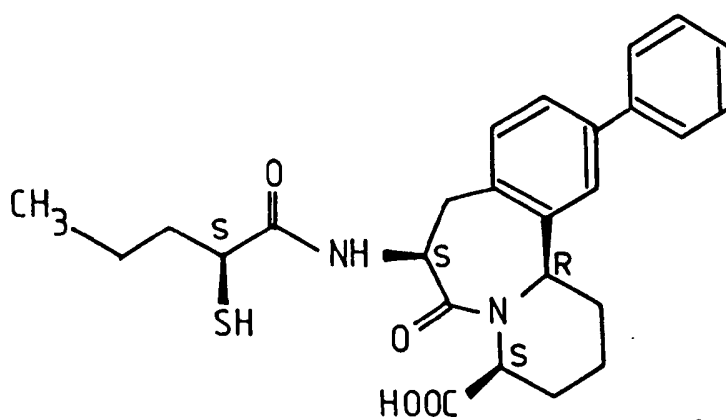


(159)

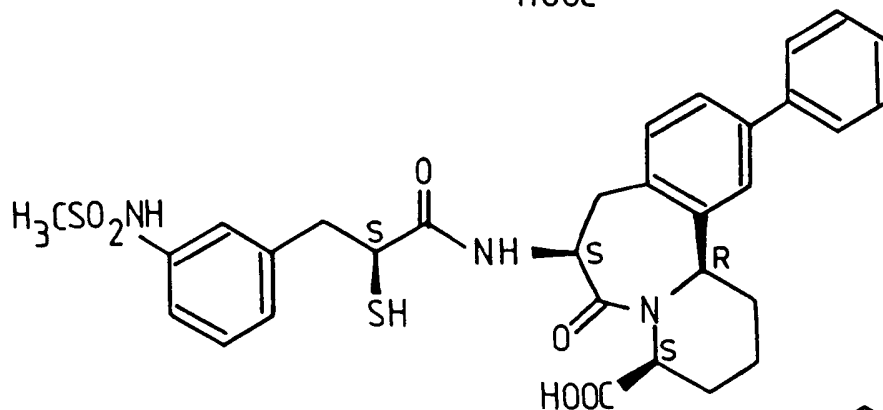
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy iroda
János Popovics



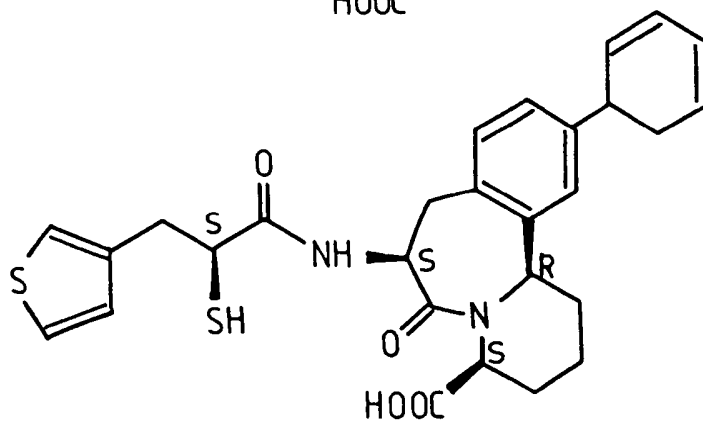
(160)



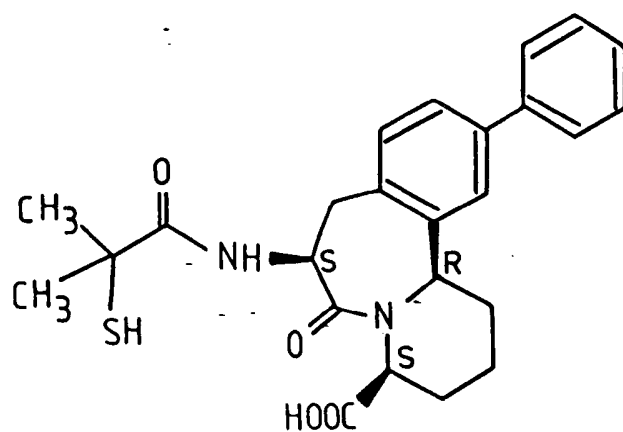
(161)



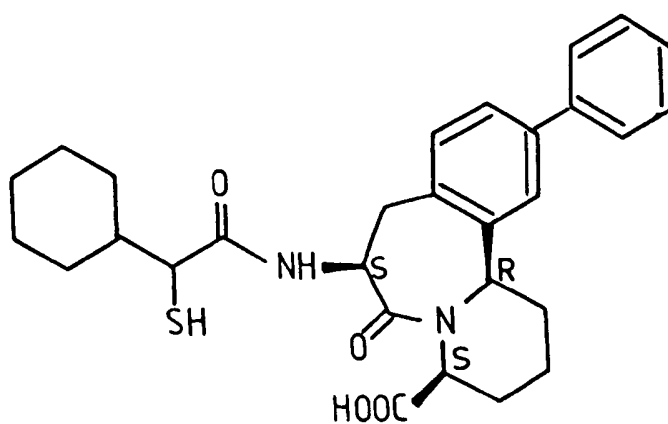
(162)



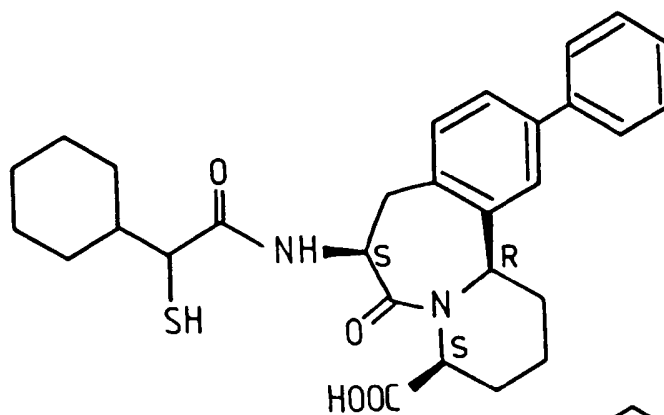
(163)



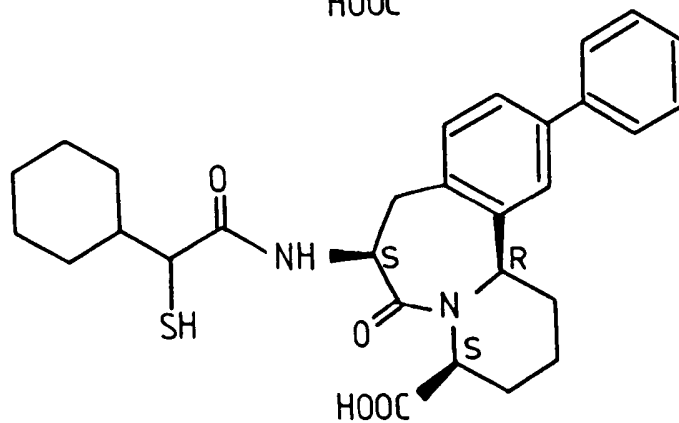
(164)



(165)

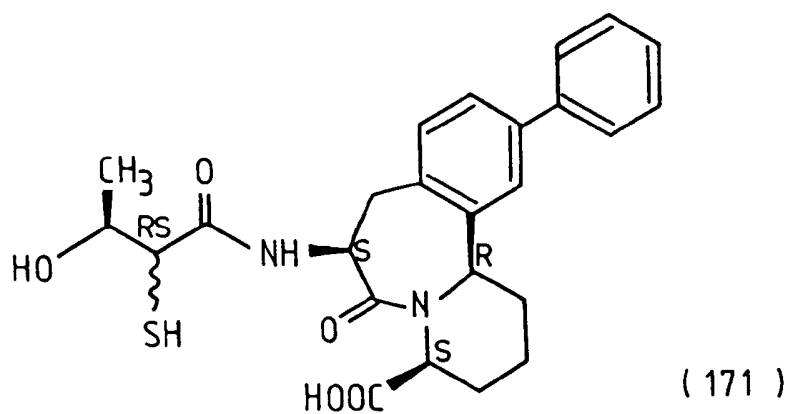
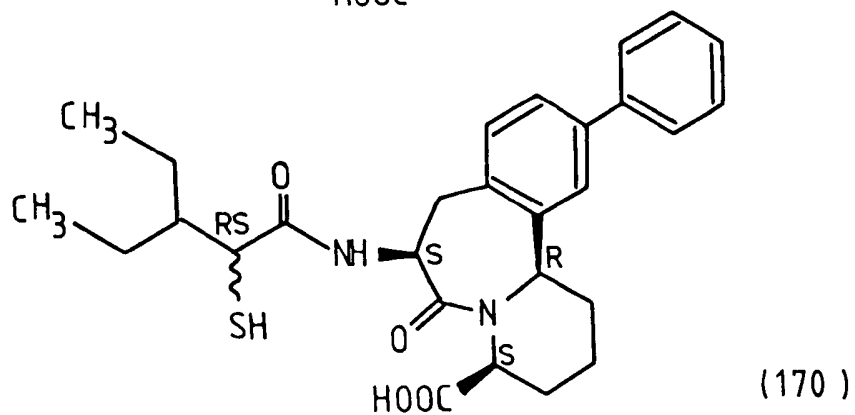
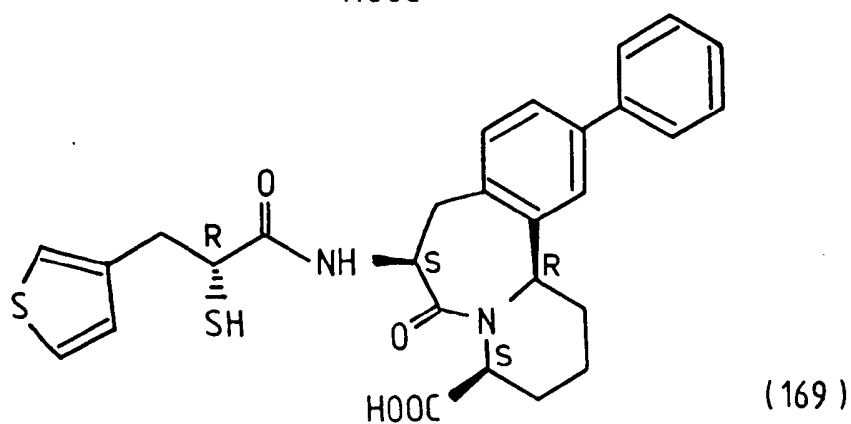
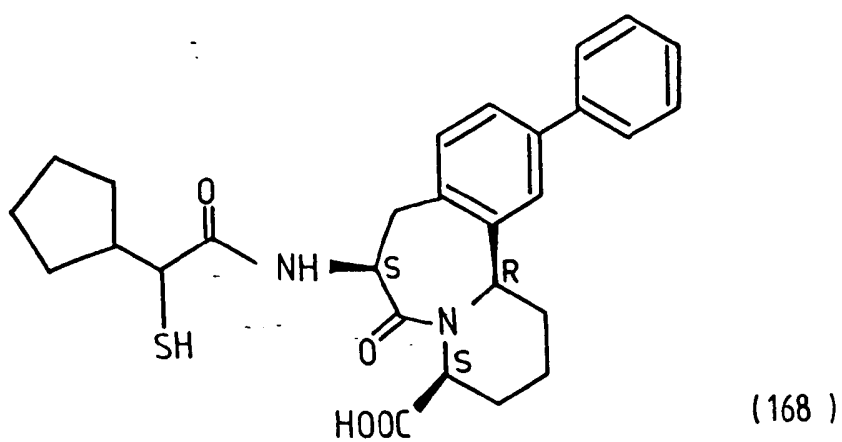


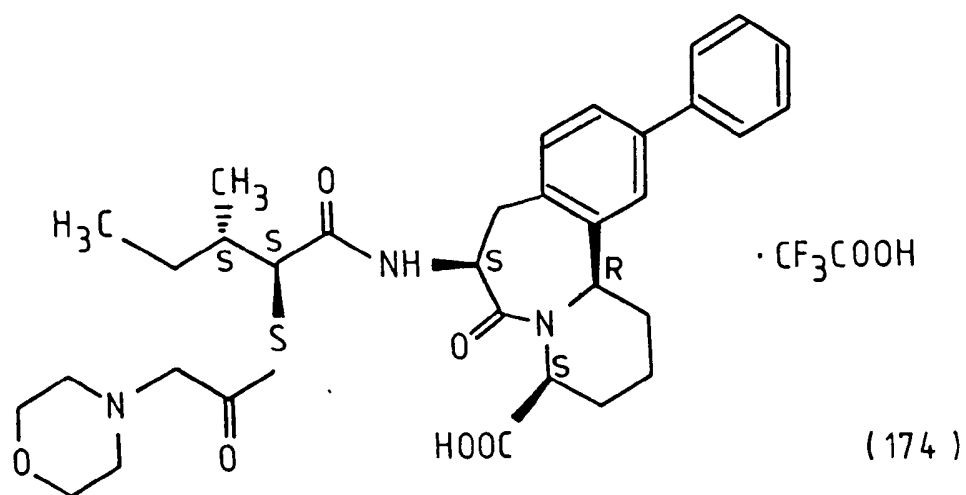
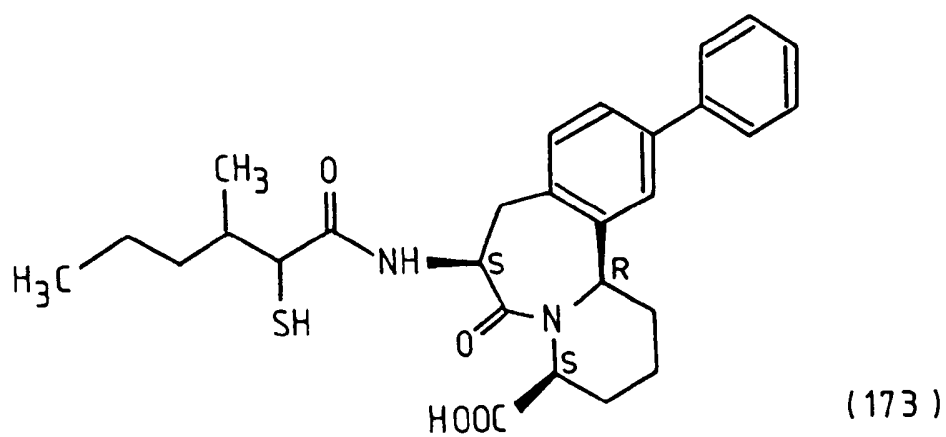
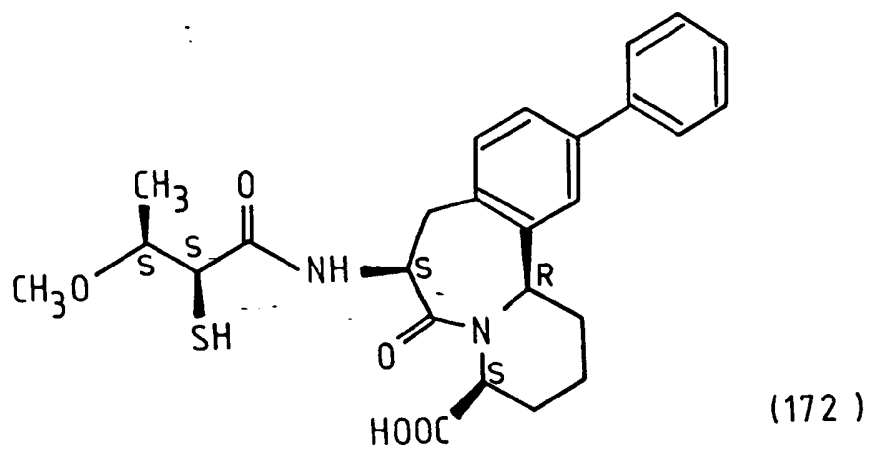
(166)

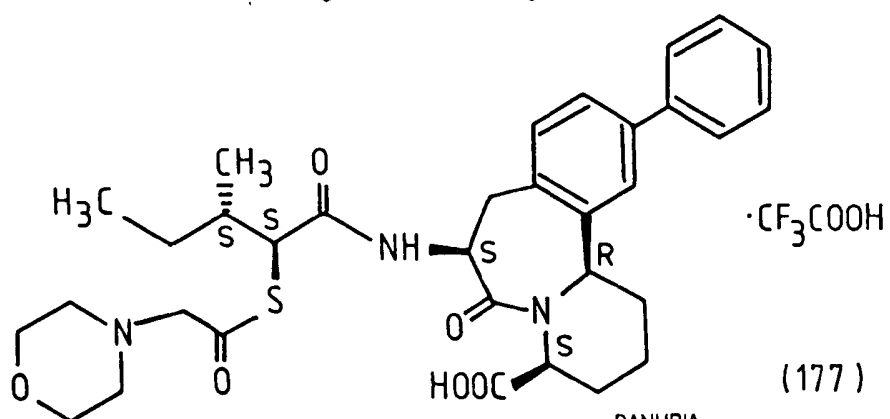
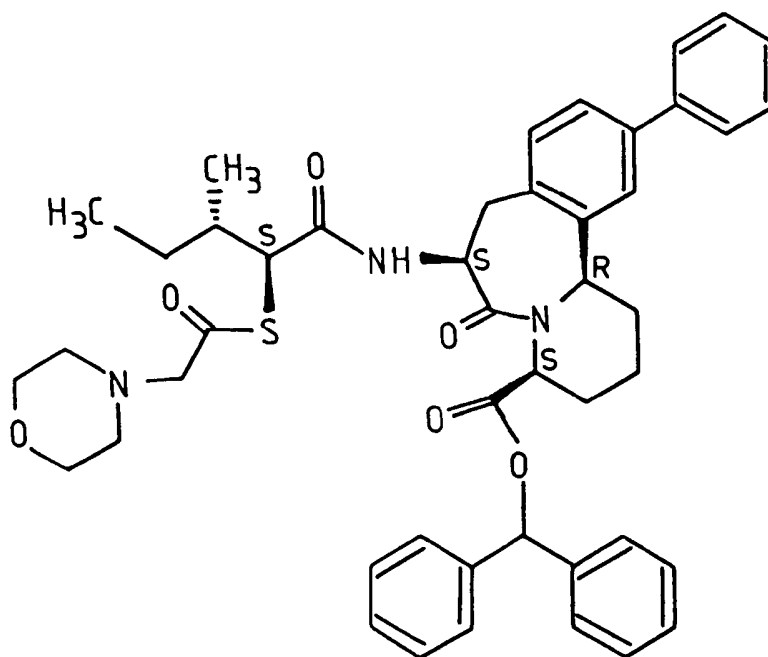
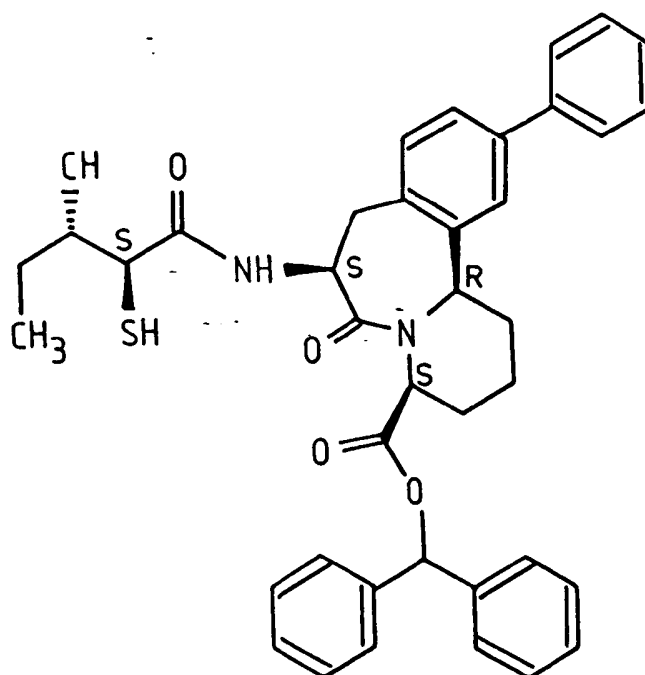


(167)

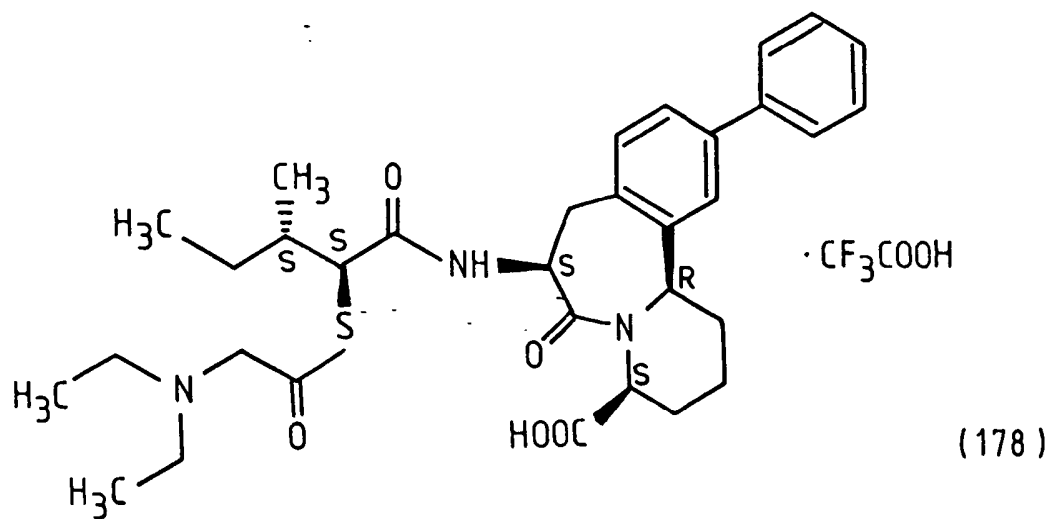
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy kód
Válasz
Törvény

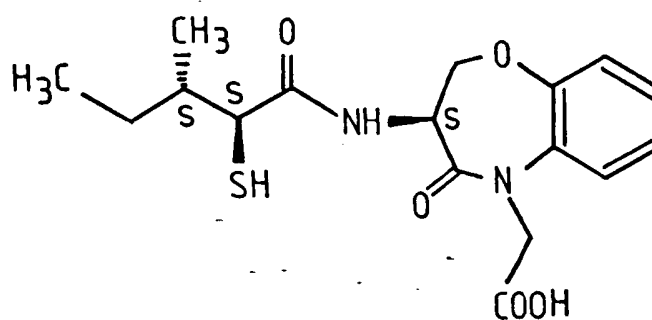




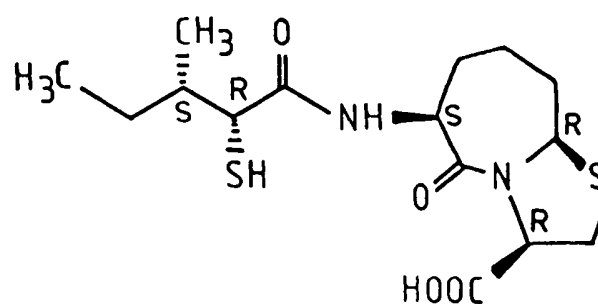


DANUBIA
Kutató és Védjegyközpont
Válasz: Törvény

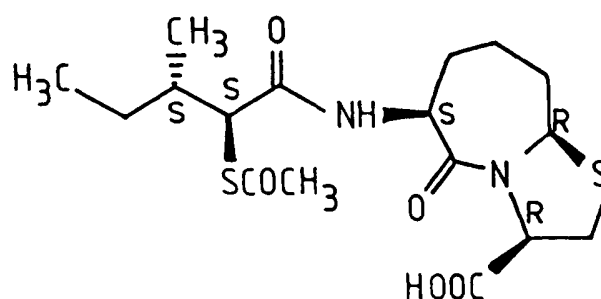




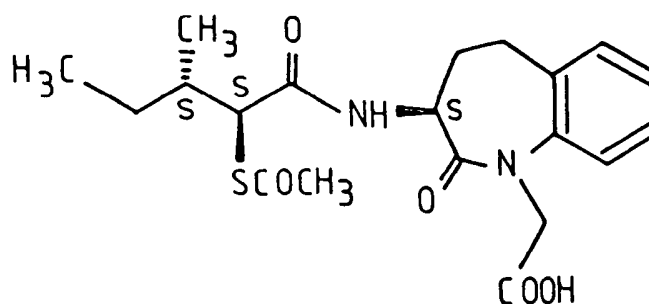
(182)



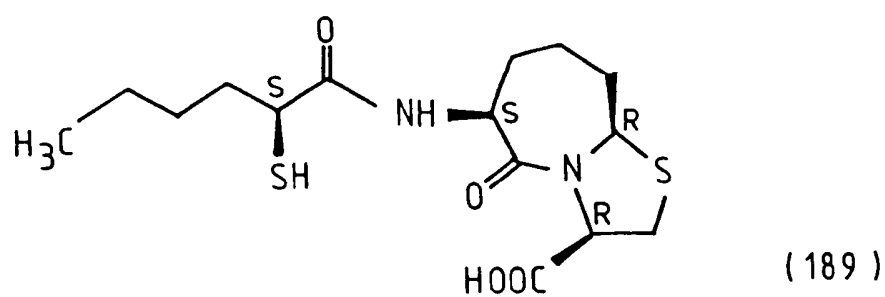
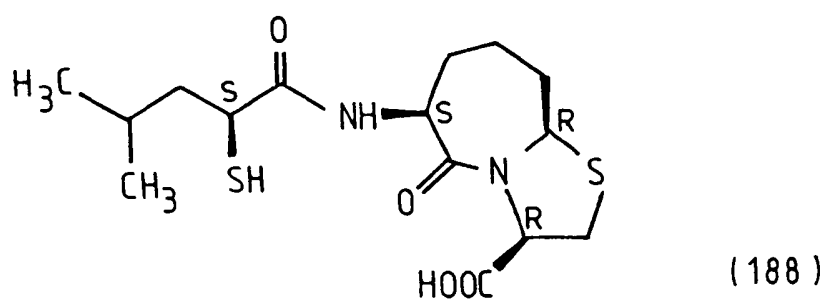
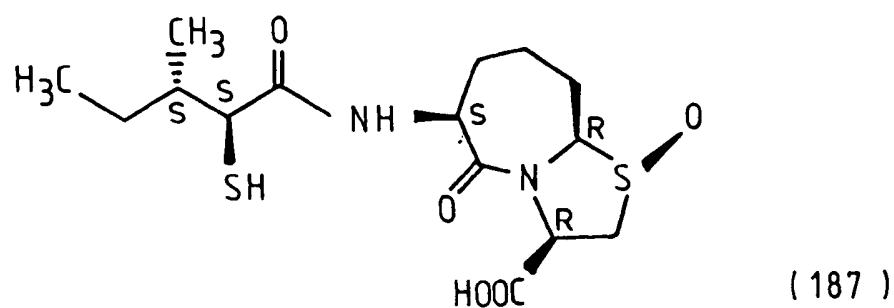
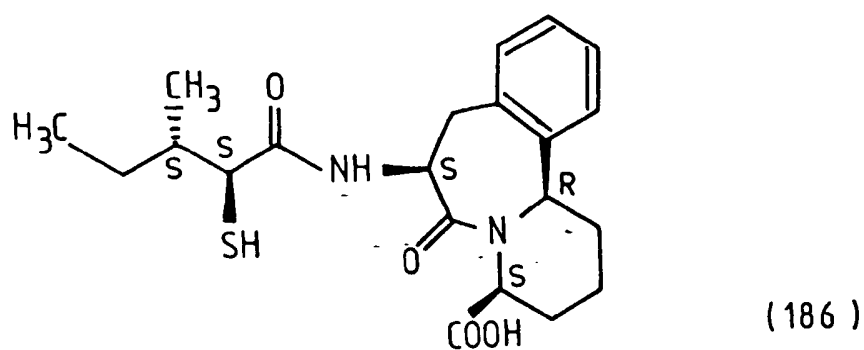
(183)



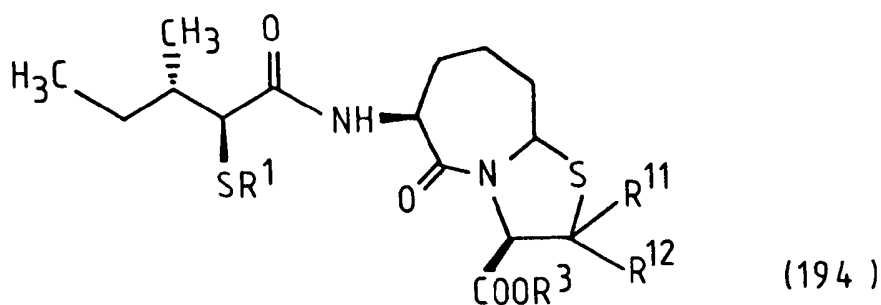
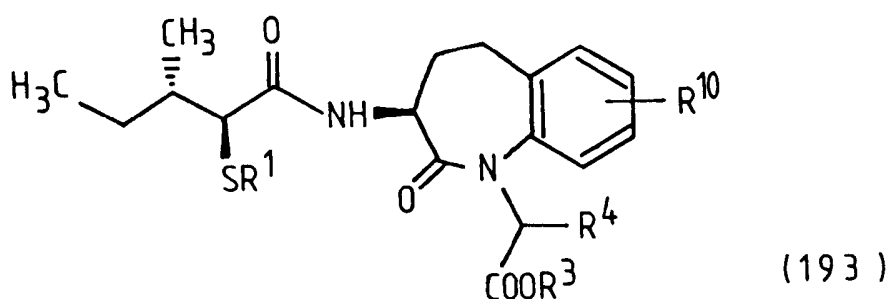
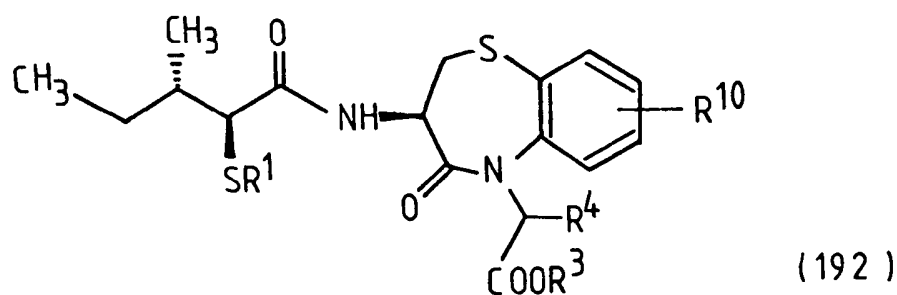
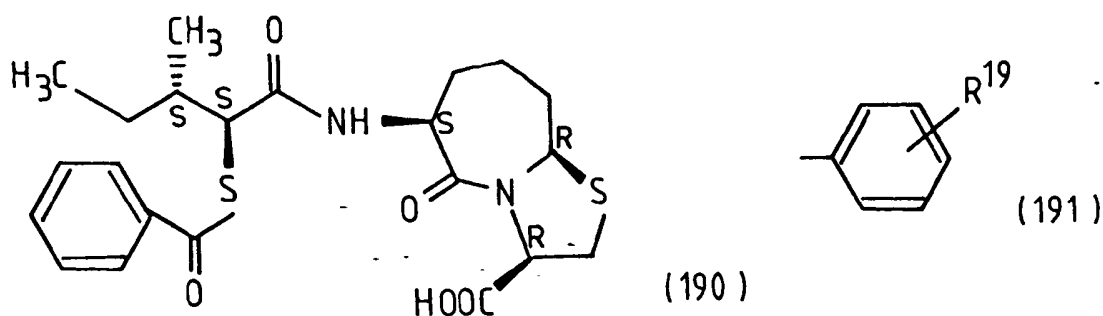
(184)



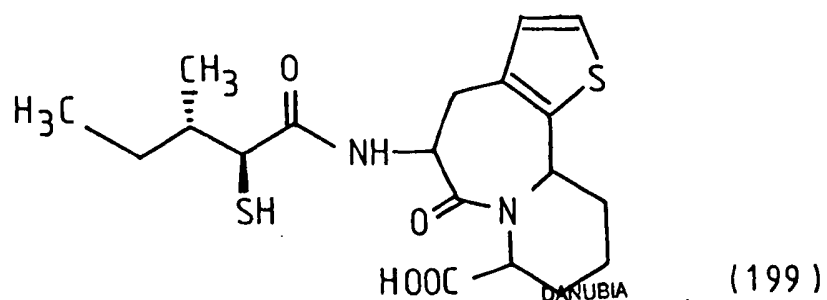
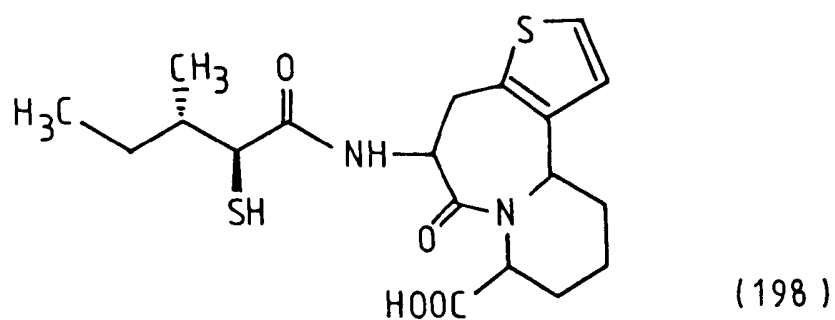
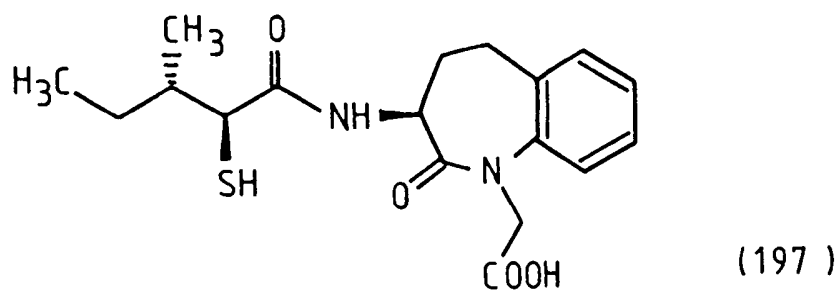
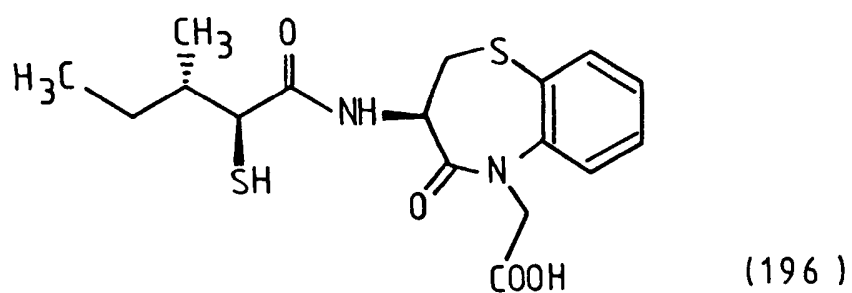
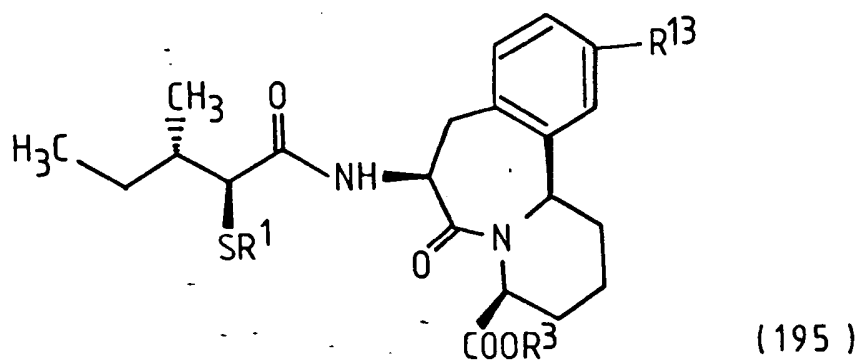
(185)

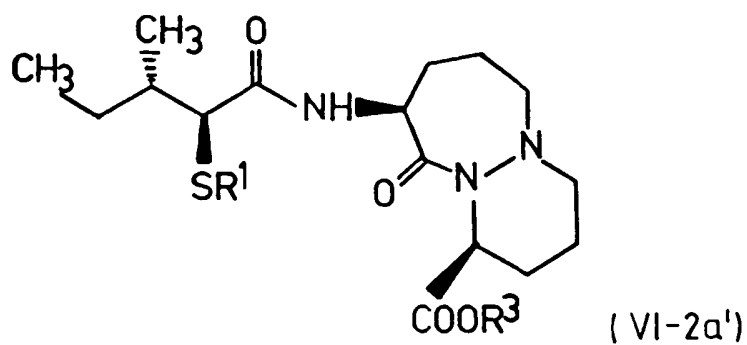
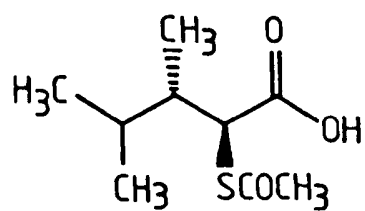
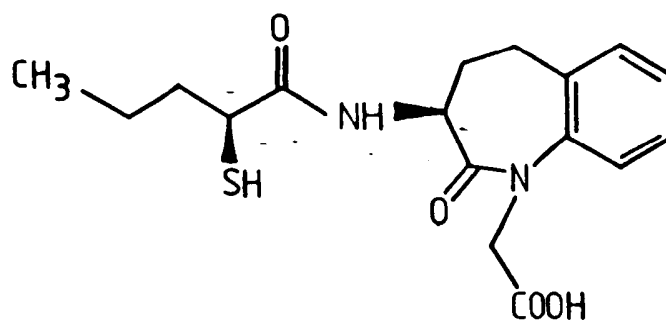


U. K. B. P. S.
DANUBIA
szabványosított kód
7. 1. 1984.

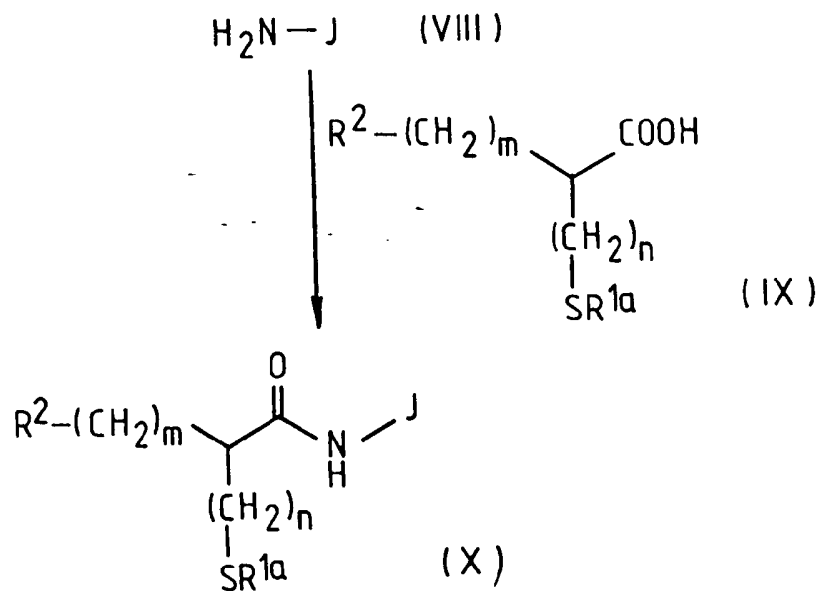


Válasz DANUBIA
Magadalmi és Védjegy kódja
7. 7600000

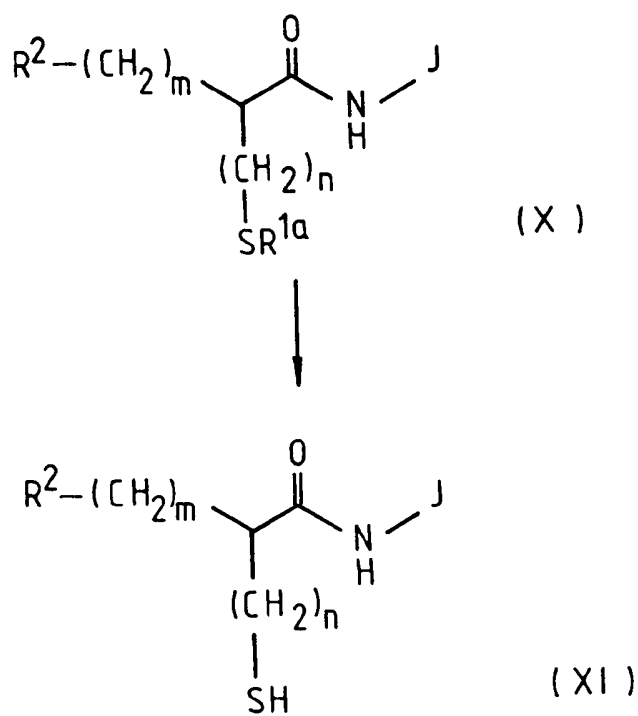




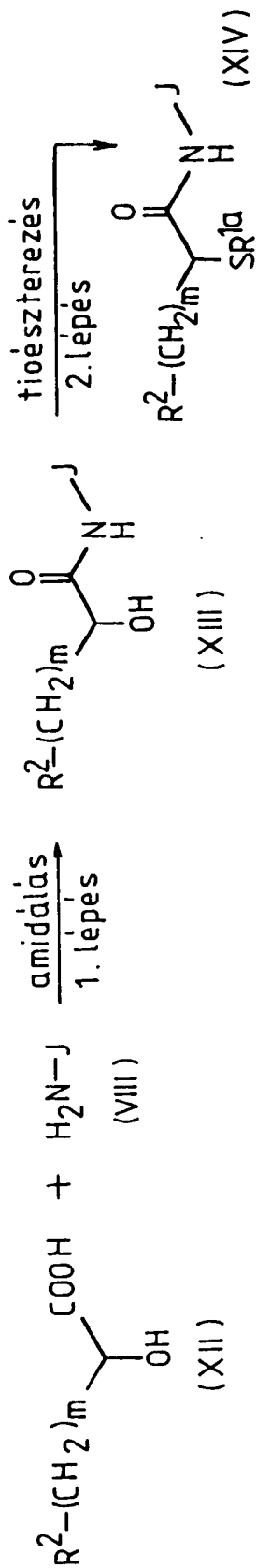
1. Reakcióvázlat



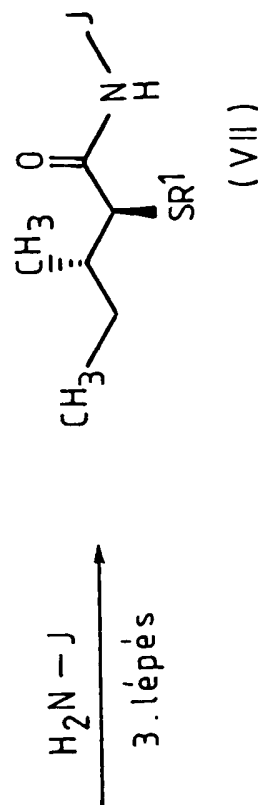
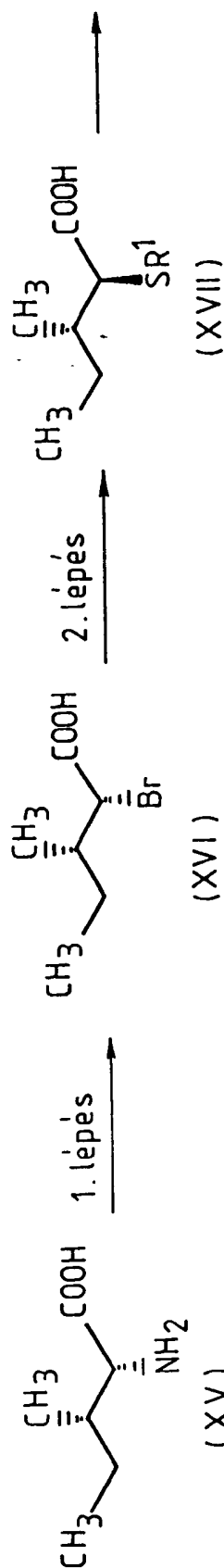
2. Reakcióvázlat



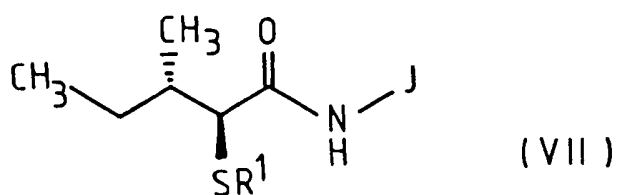
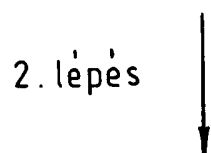
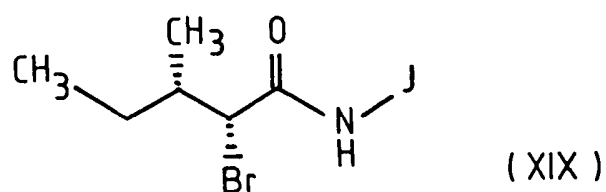
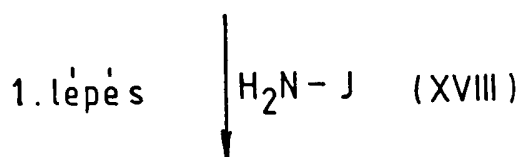
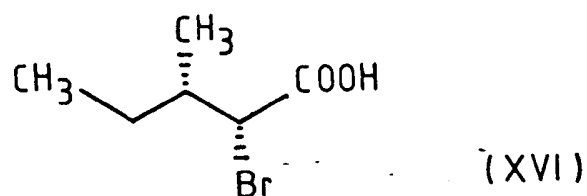
3. Reakcióvázlat



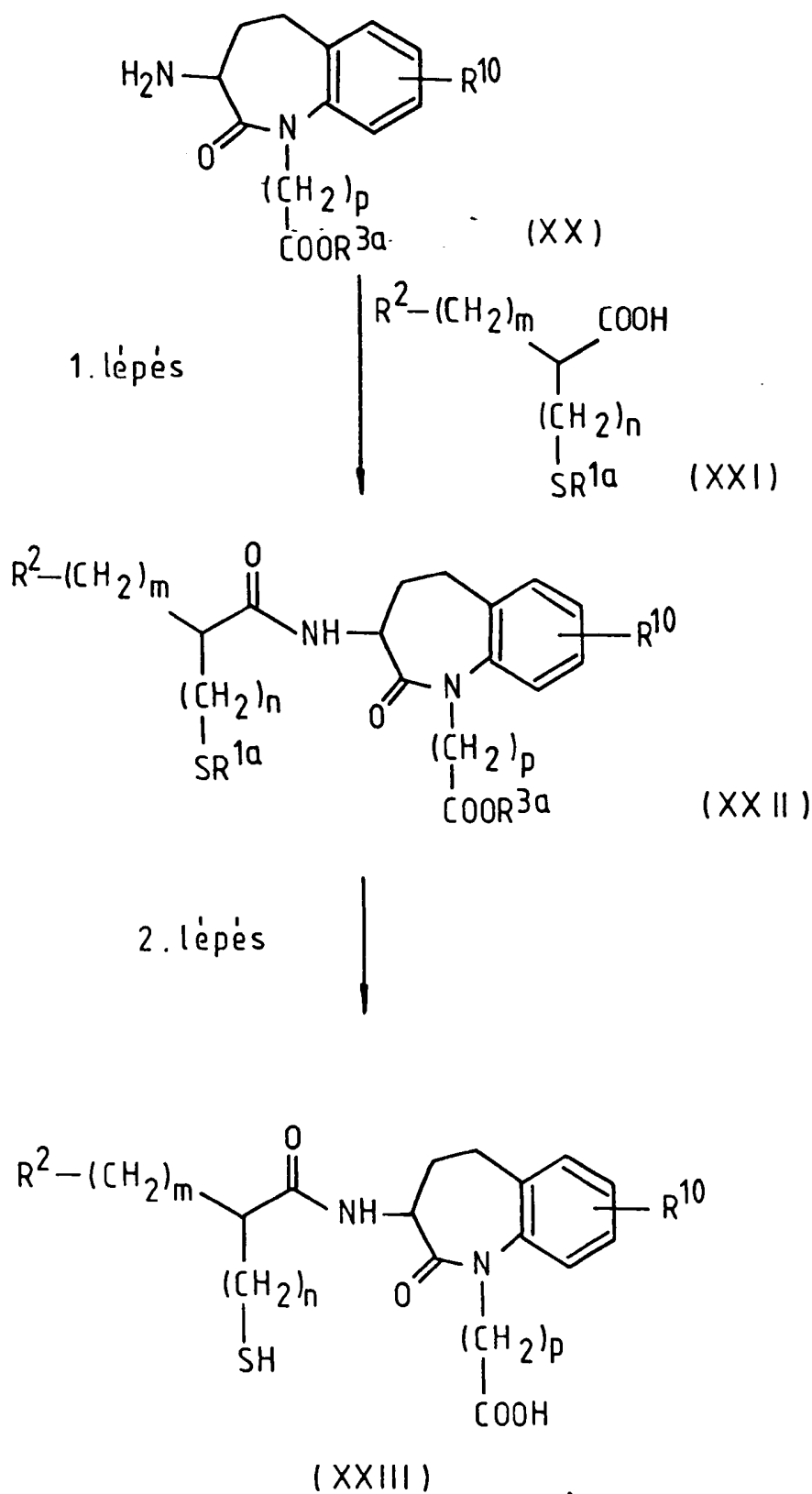
4. Reakcióvázlat



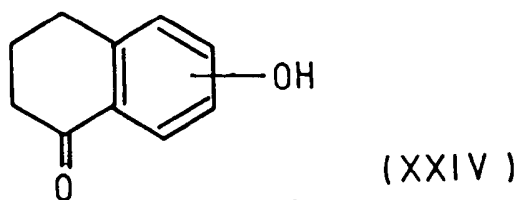
5. Reakcióvázlat



A-1) Reakcióvázlat

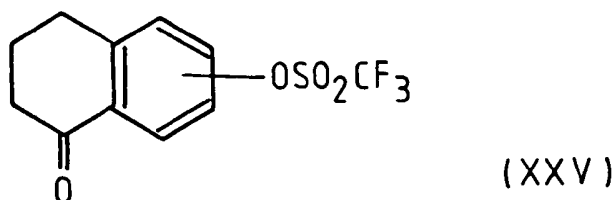


A-2) Reakcióvázlat

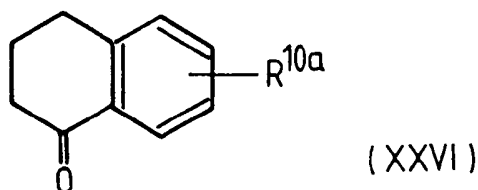


1. lépés

trifluor-metánszulfonilezés

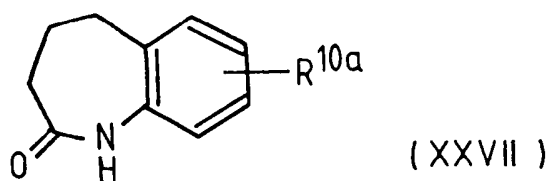


2. lépés

 $R^{4a}B(OH)_2$ (X) vagy
 $R^{4a}Sn(CH_3)_3$ (XI)

3. lépés

átrendeződés

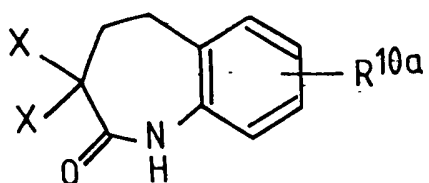


A-2) Reakcióvázlat folytatása

(XXVII)

4. lépés

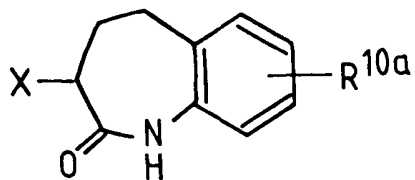
halogénezés



(XXVIII)

5. lépés

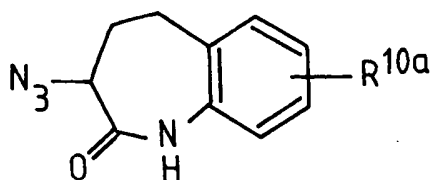
redukálás



(XXIX)

6. lépés

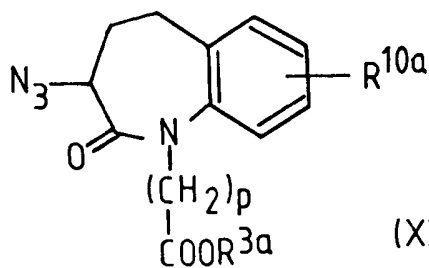
azidálás



(XXX)

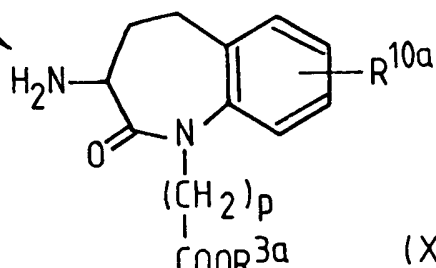
7. lépés

alkilezés



(XXXI)

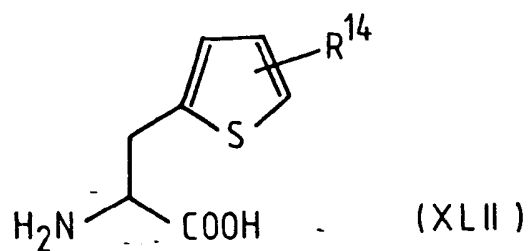
8. lépés



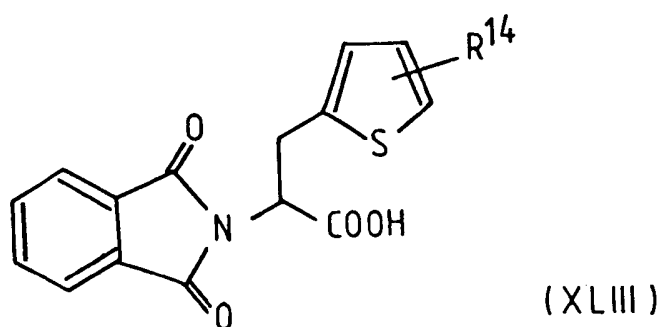
(XX')

DANUBIA
 Ábradalmi és Védjegyiroda
 7.
 Valos Bp.

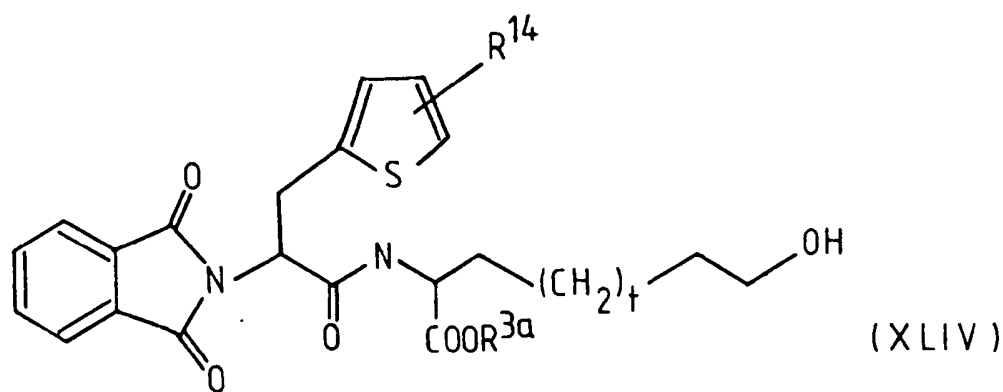
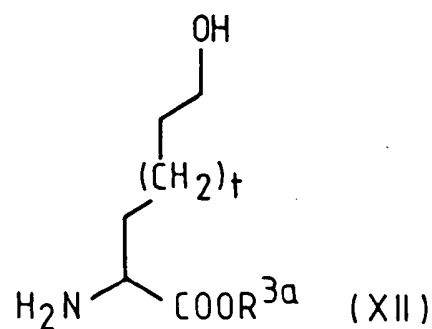
B-1) Reakcióvázlat



1. lépés ↓ ftalimidálás



2. lépés ↓ amidálás

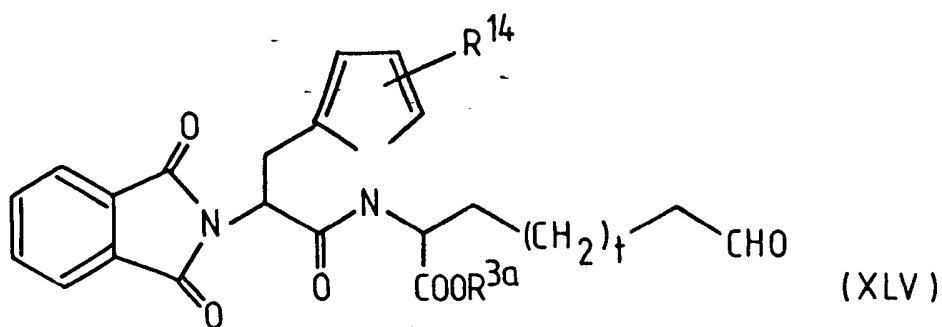


DANUBIA
Kutató- és Védjegykutató
7. 1965
Válasz Tóthné

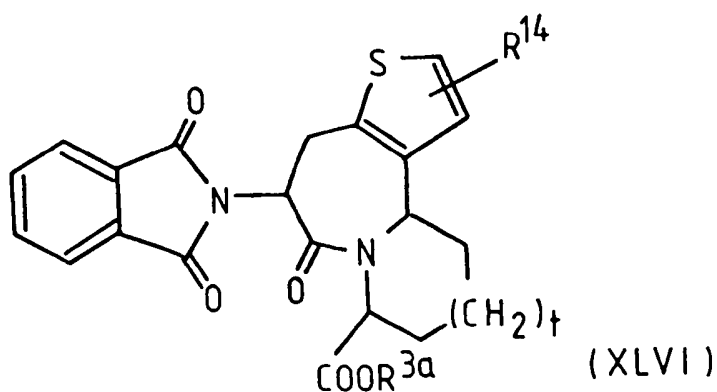
B-1) Reakcióvázlat folytatása

(XLIV)

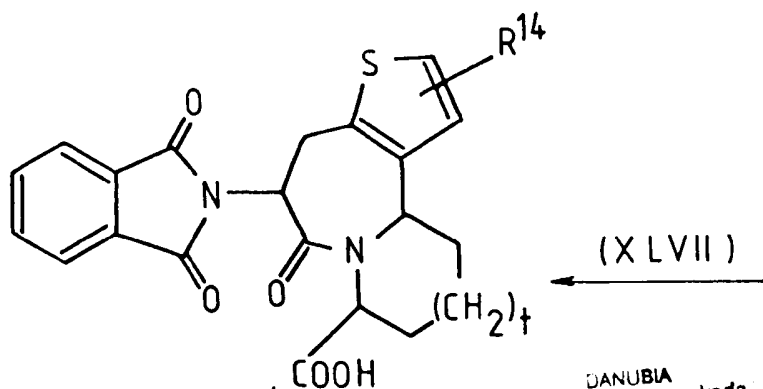
3. lépés ↓ oxidáció



4. lépés ↓



5. lépés ↓



4. lépés

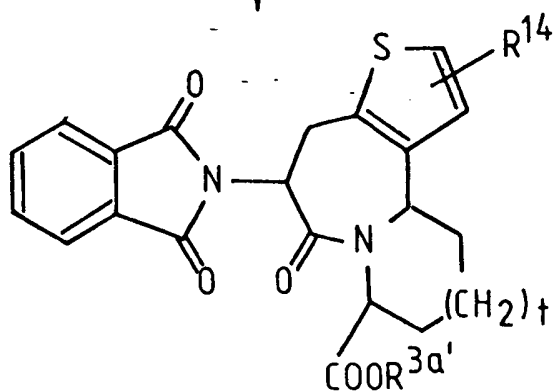
DANUBIA
Közzétett és Védjegy koda
7.

Válasz Doporini

B-1) Reakcióvázlat folytatása

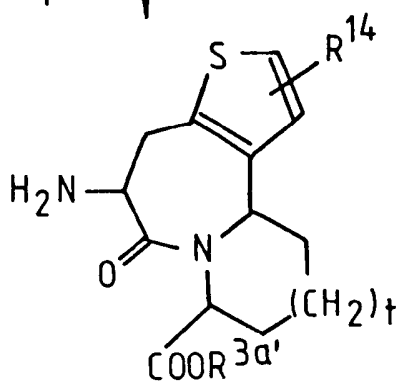
(XLVII)

6. lépés



(XLVIII)

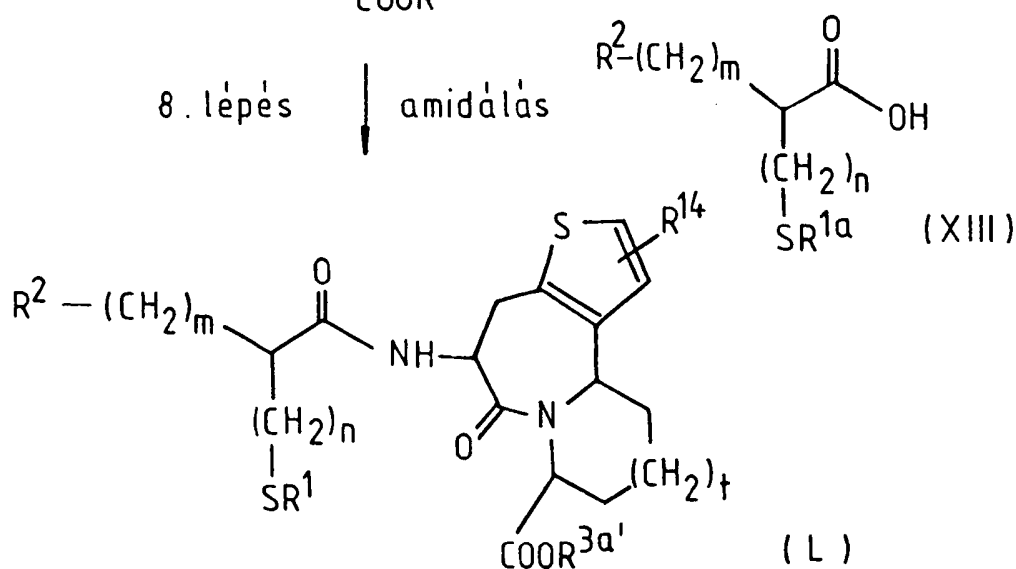
7. lépés



(XLIX)

8. lépés

amidálás



(L)

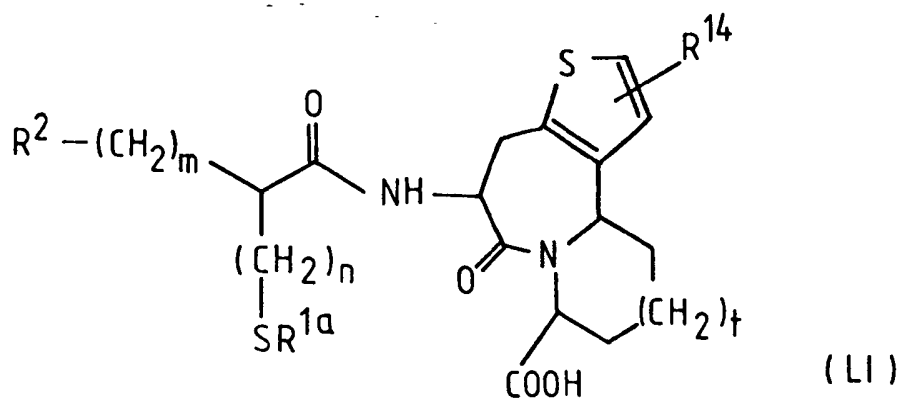
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy kód

Válasz

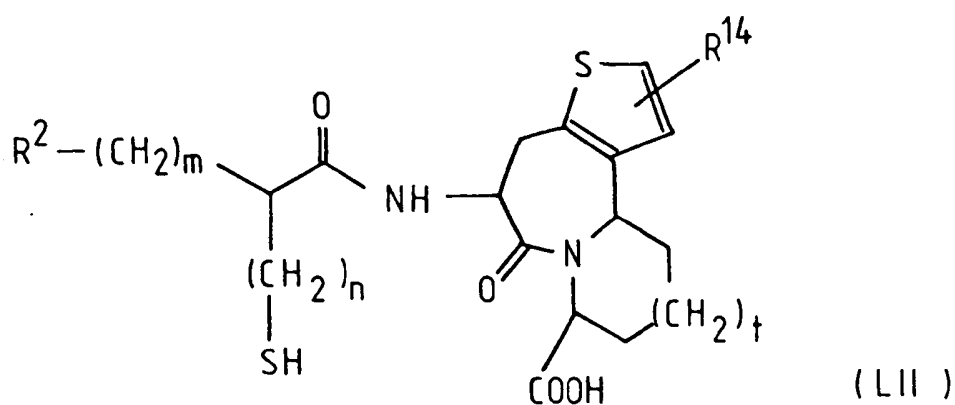
B-1) Reakcióvázlat folytatása

(L)

9. lépés

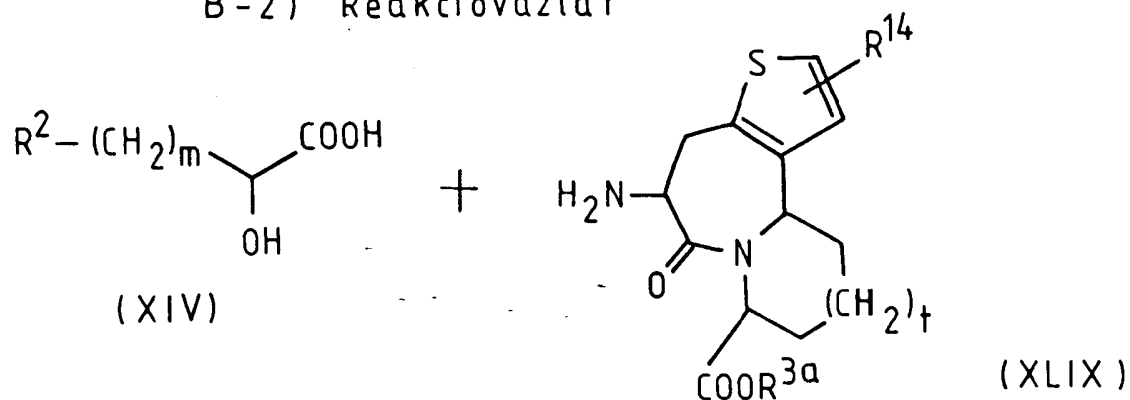


10. lépés

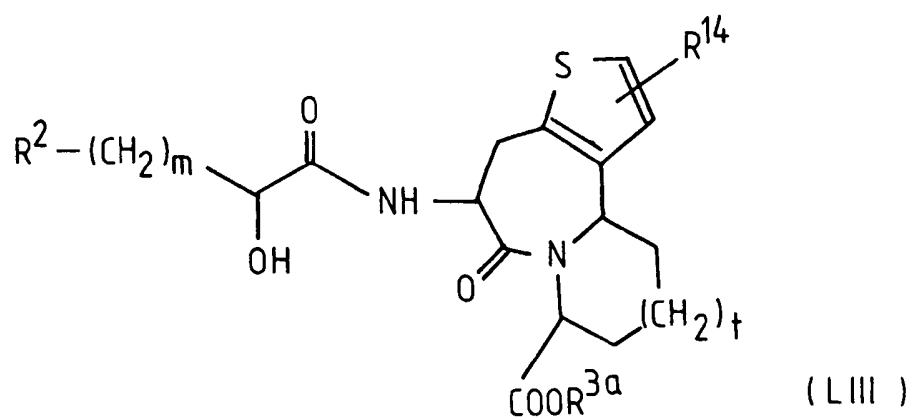


DANUBIA
Kutató- és Védjegyközpont
Válasz
Börösi

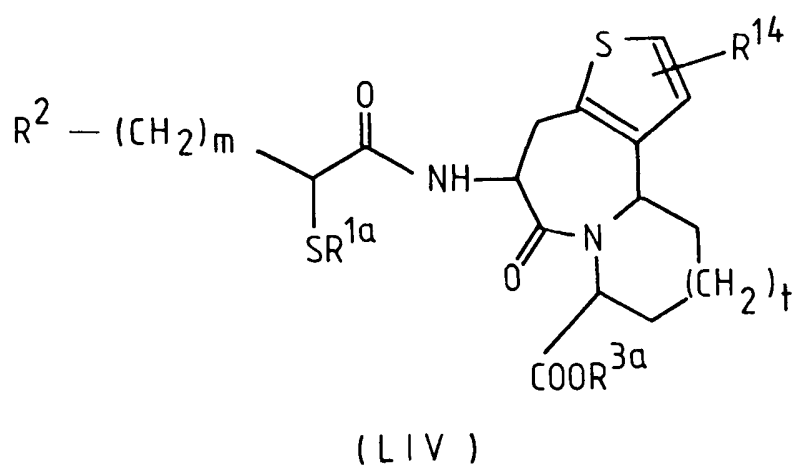
B-2) Reakcióvázlat



1. lépés ↓ amidálás

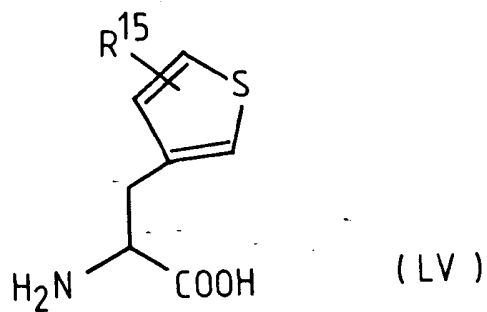


2. lépés ↓ átalakítás
aciltio-származékká

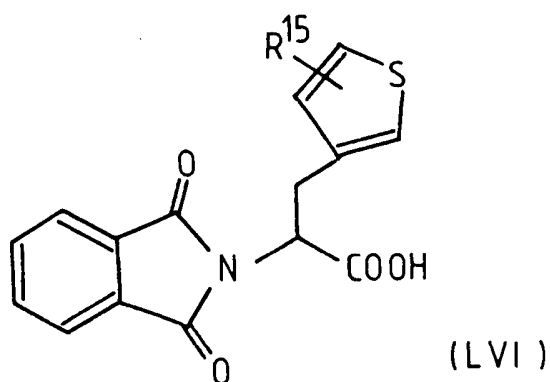


DANUBIA
szabadalmi és Védjegy Iroda
Vas István

B-3) Reakcióvázlat

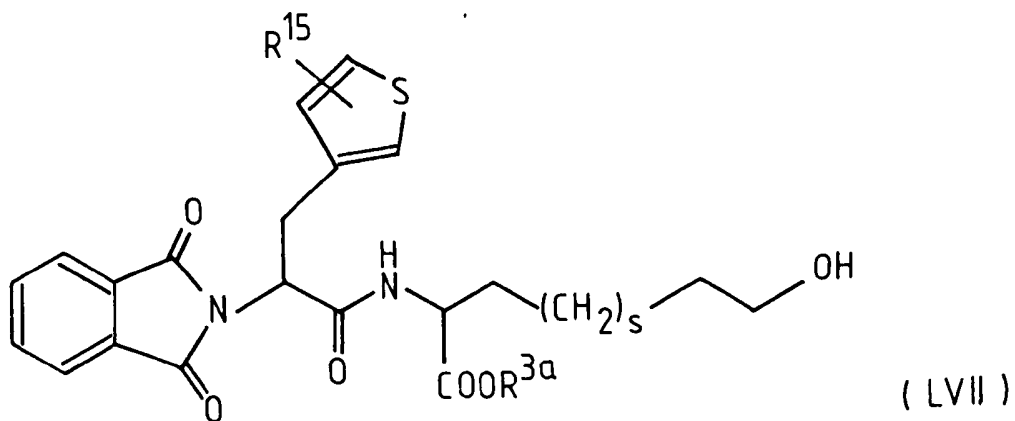
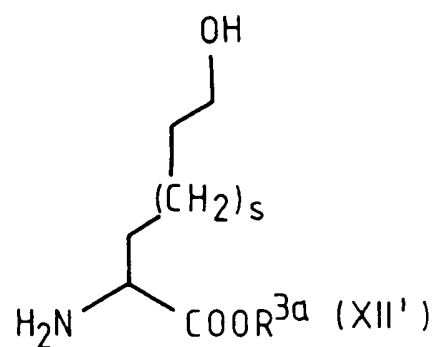


1. lépés $\downarrow$ ftalimidálás



2. lépés $\downarrow$

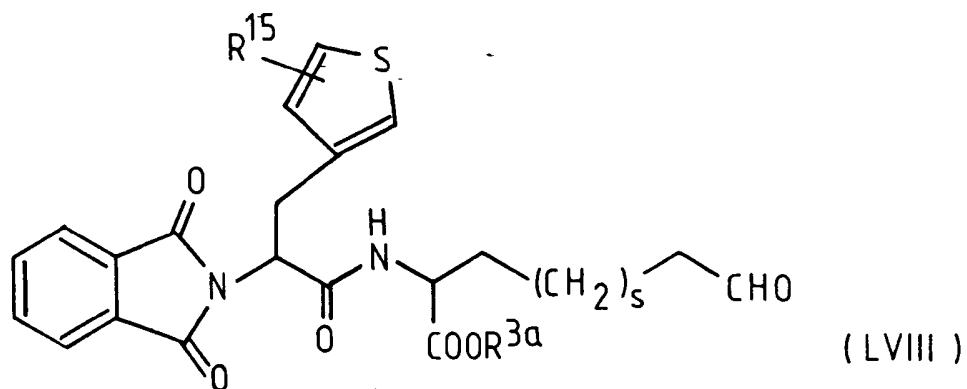
amidálás



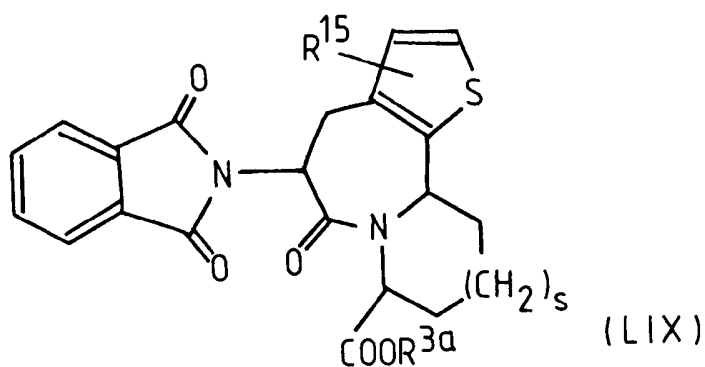
DANUBIA
Állam- és Védjegykóda
Válasz

(L V I I)

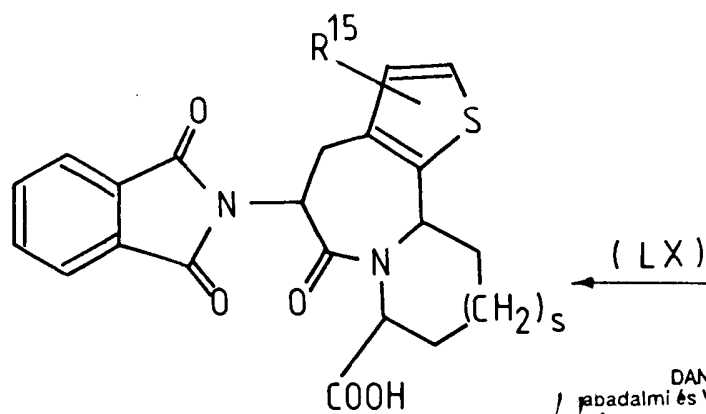
3. lépés ↓ oxidálás



4. lépés



5. lépés



4. lépés

(LX)

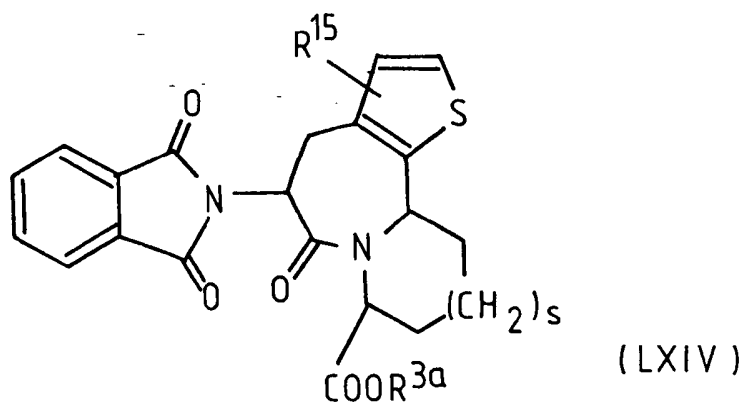
DANUBIA
És Védjegy Irodá

Valos Szponzor

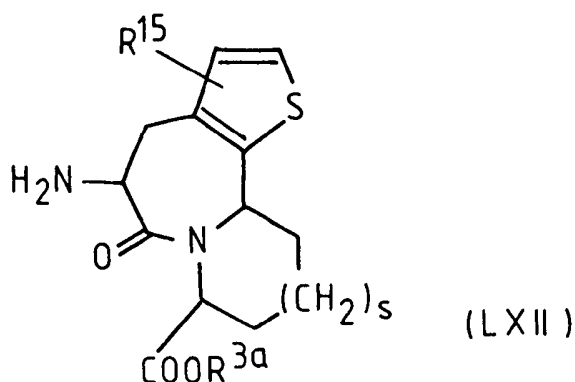
B-3) Reakcióvázlat folytatása

(LX)

6. lépés ↓

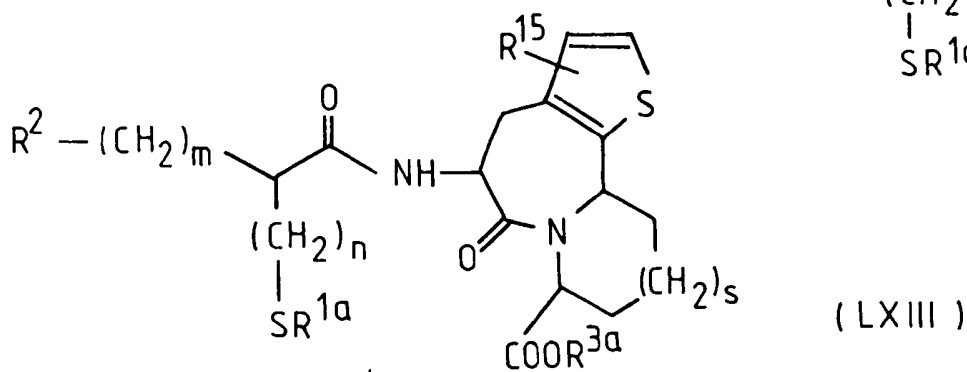
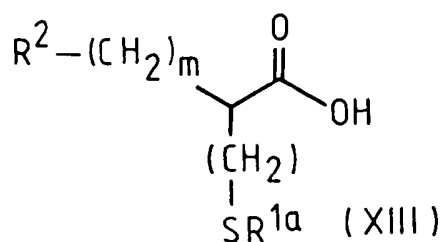


7. lépés ↓



8. lépés ↓

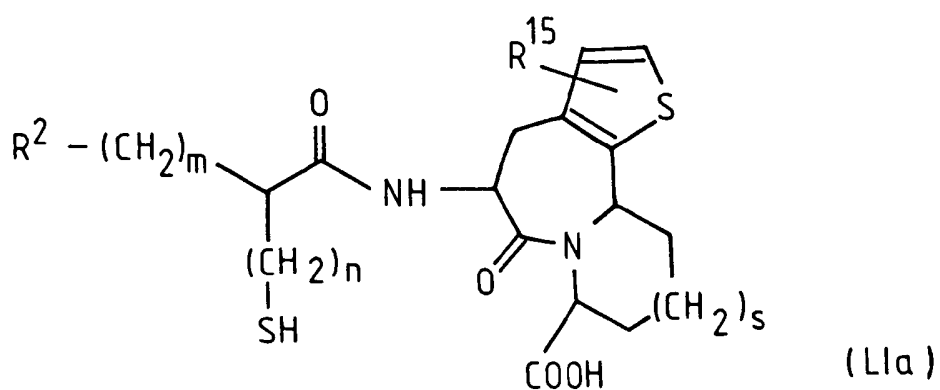
amidálás



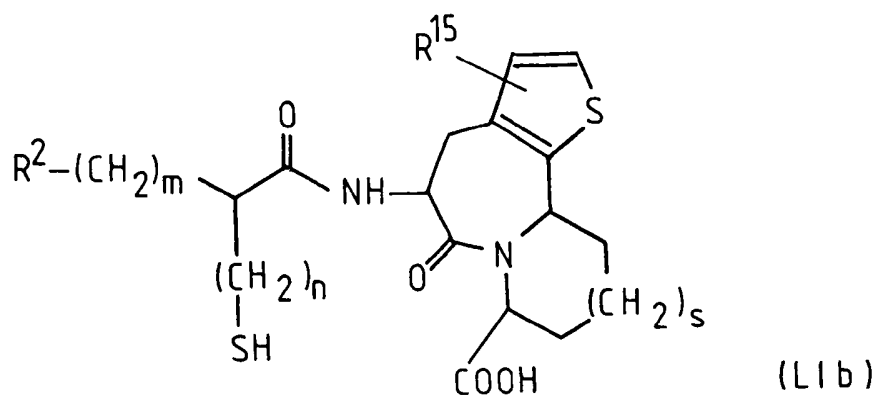
B-3) Reakcióvázlat folytatása

(LXIII)

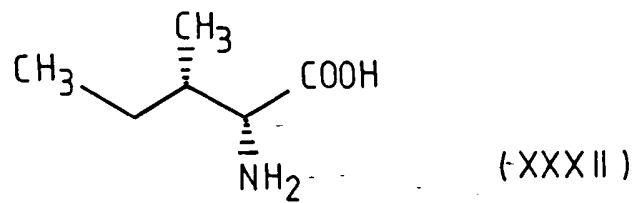
9. lépés



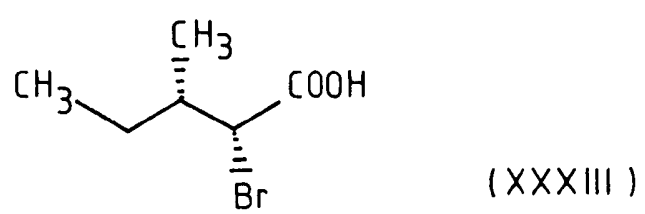
10. lépés



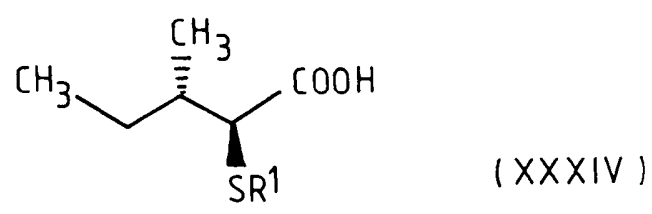
C - 1). Reakcióvázlat



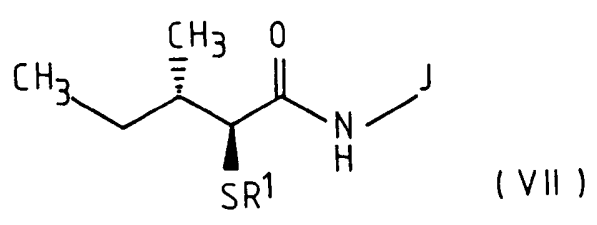
1. lépés



2. lépés

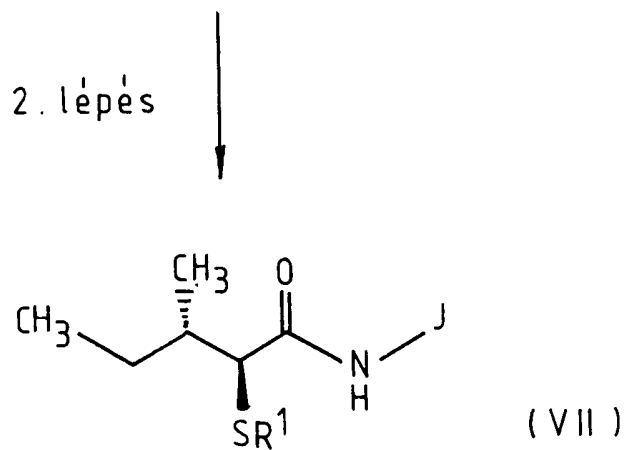
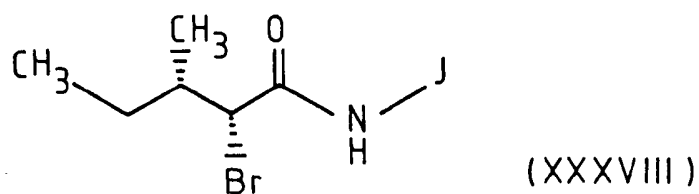
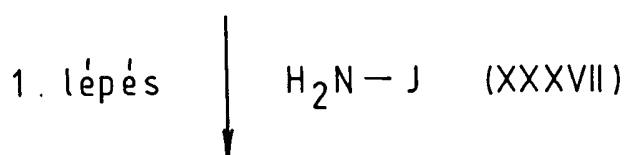
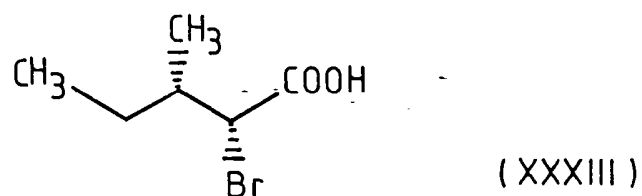


3. lépés $H_2N - J$ (XXXV)

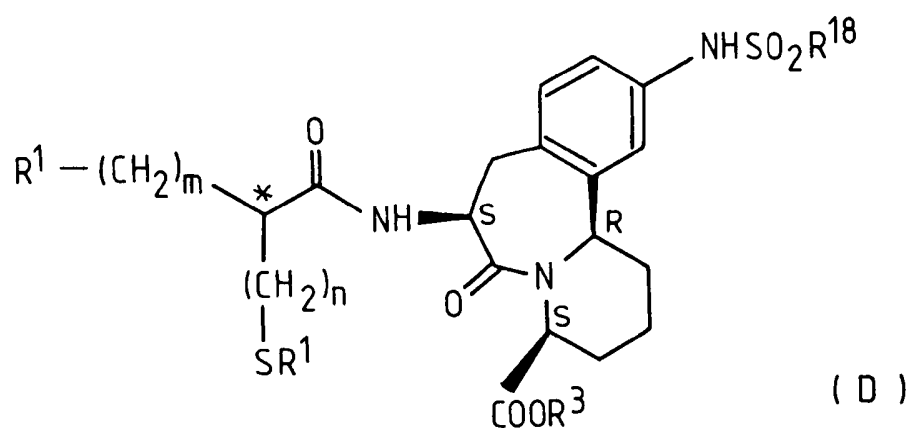
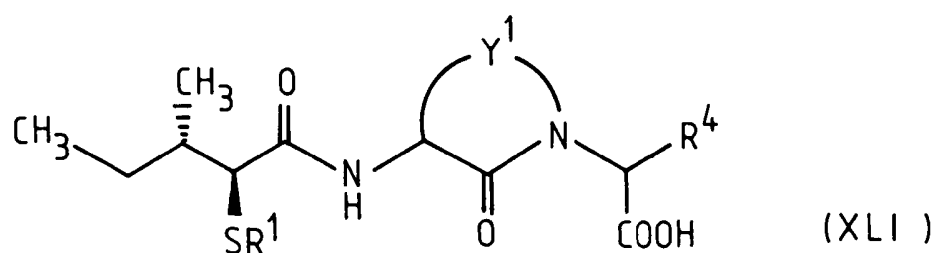
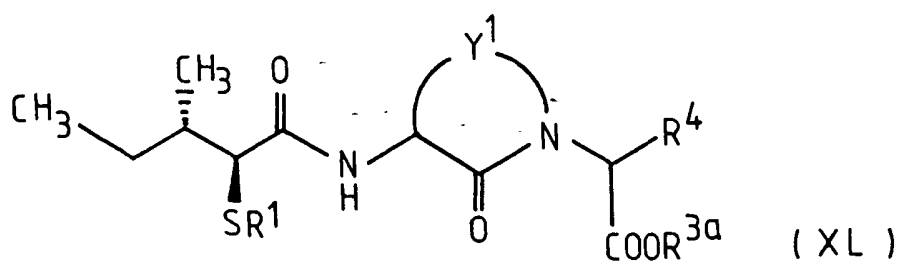


Válasz Popovics

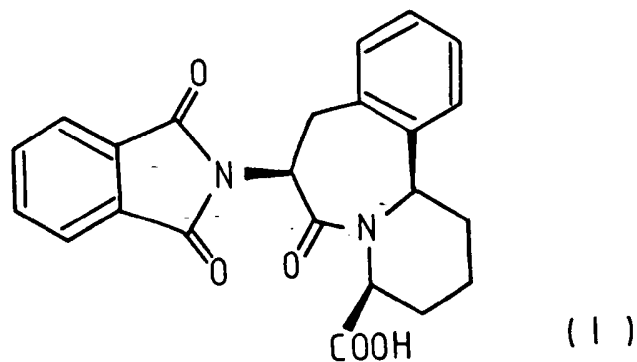
C-2) - Reakcióvázlat



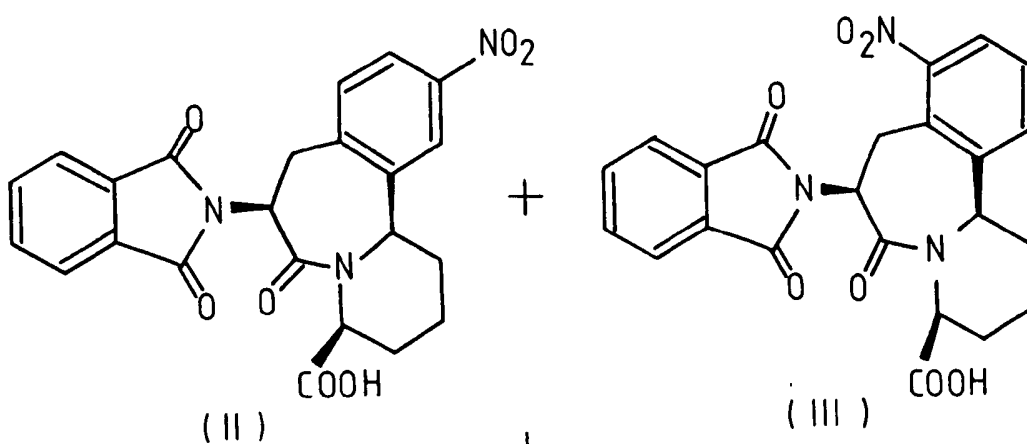
C - 3): Reakcióvázlat



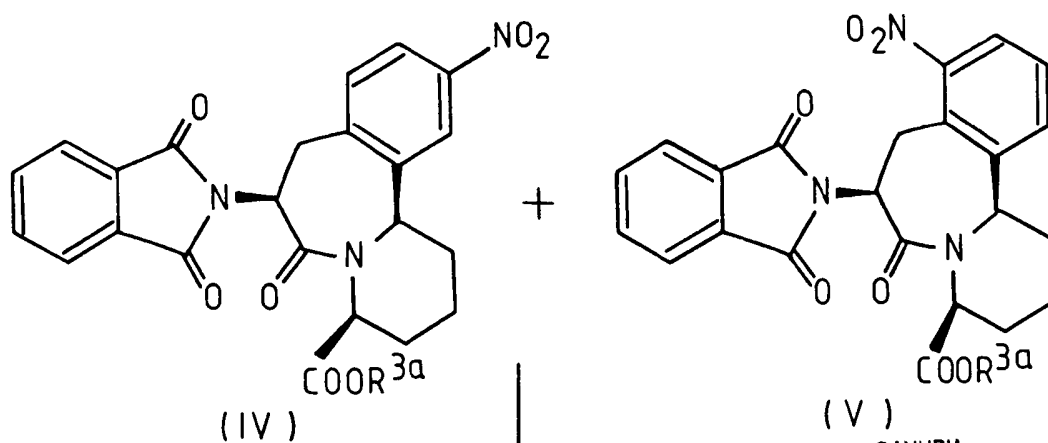
D-1) Reakcióvázlat



1. lépés ↓ nitrálás



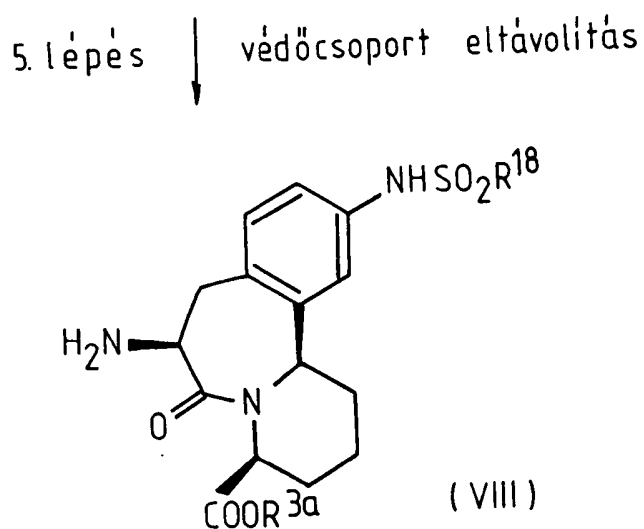
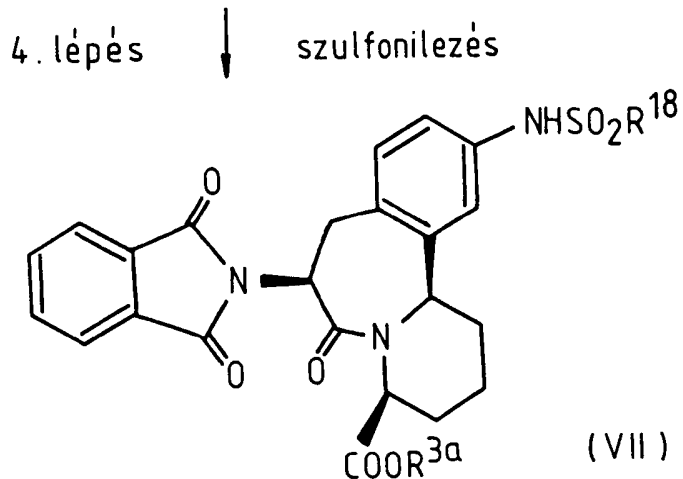
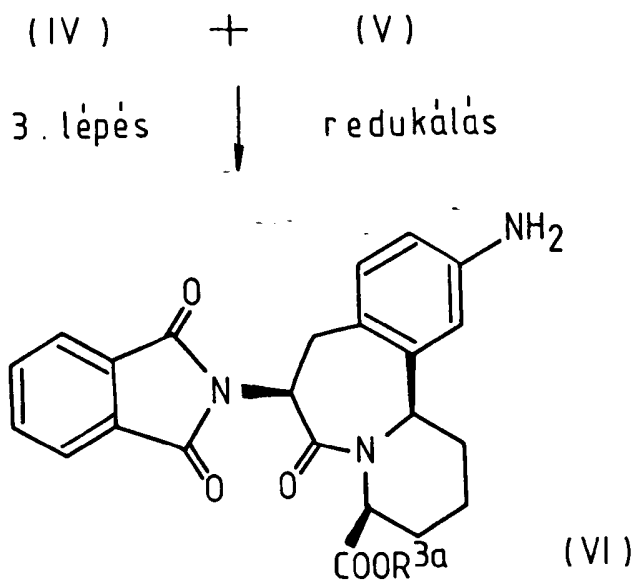
2. lépés ↓ észterezés



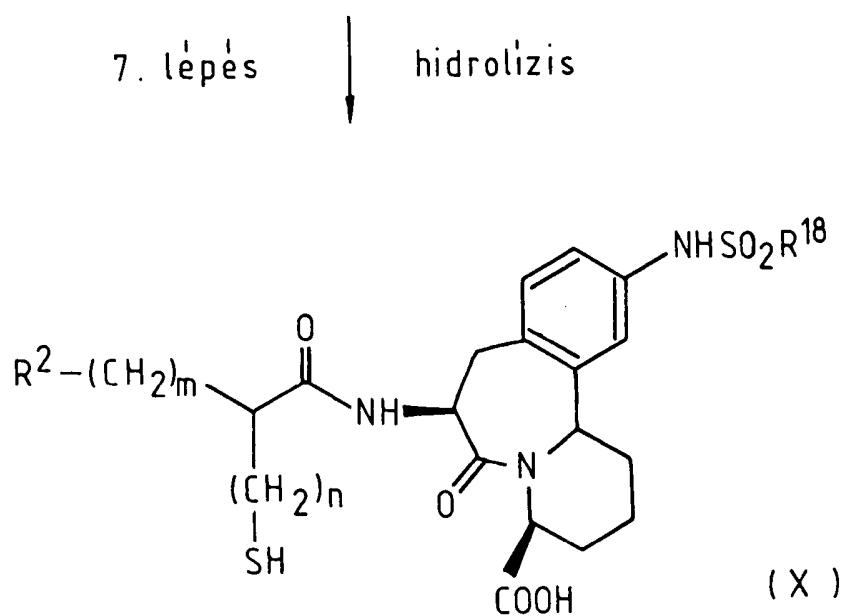
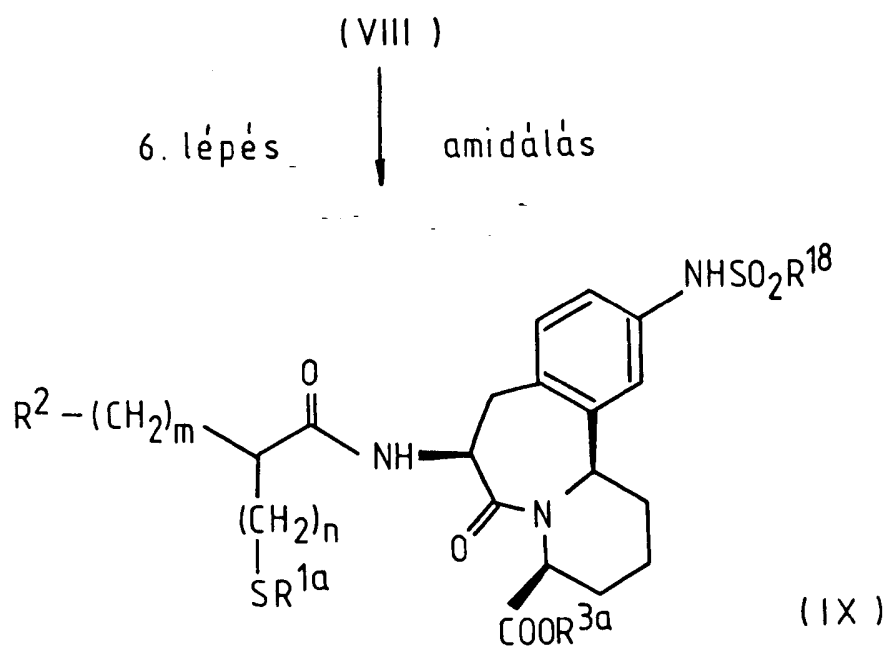
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy koda
7.

Válasz: Popovici

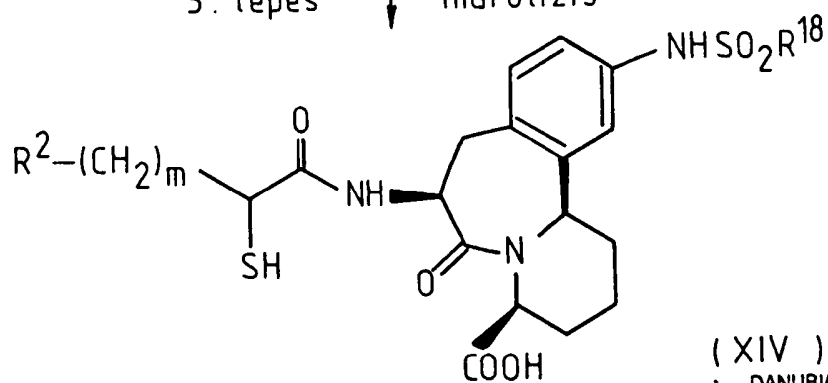
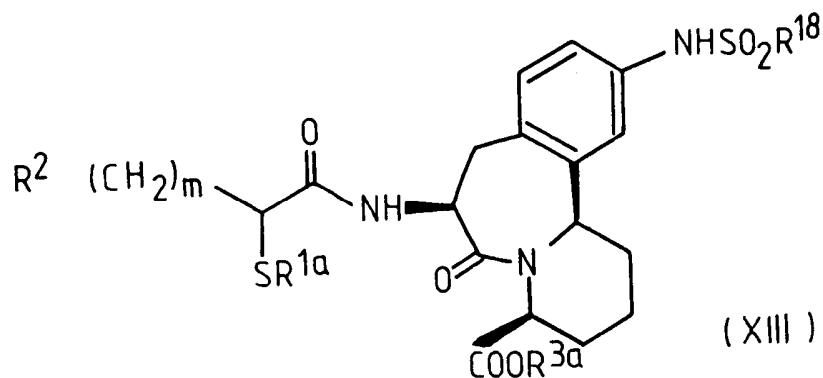
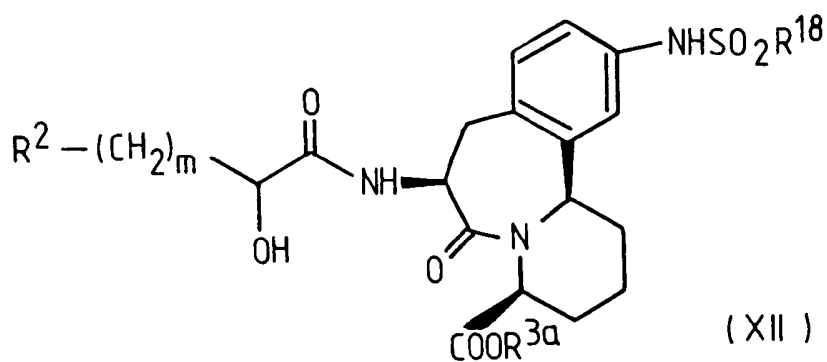
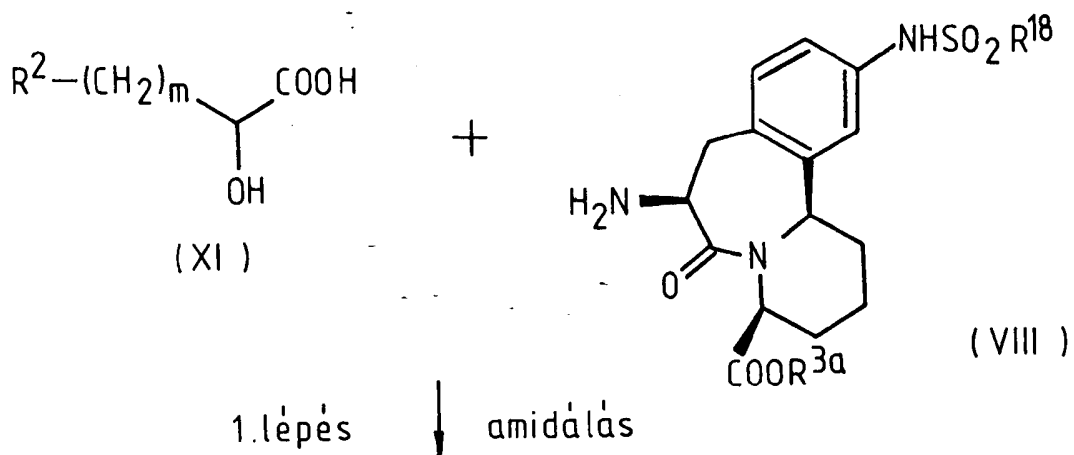
D - 1) Reakcióvázlat folytatása

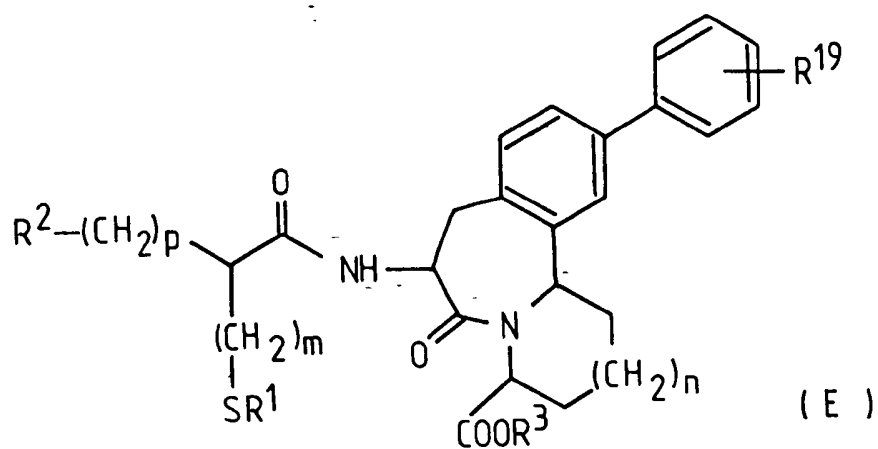


D - 1) Reakcióvázlat folytatása

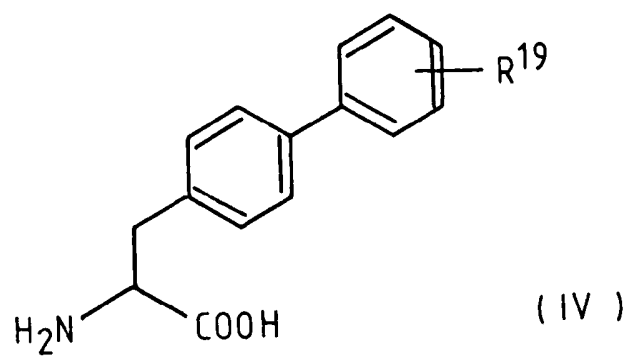


D-2) Reakciövázlat

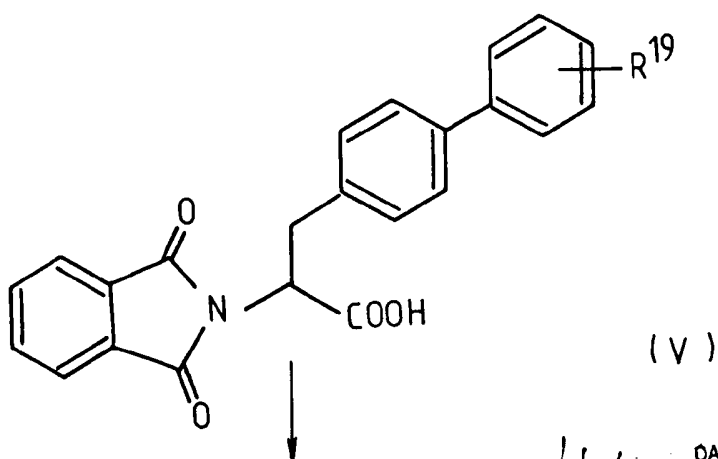




E-1) Reakcióvázlat

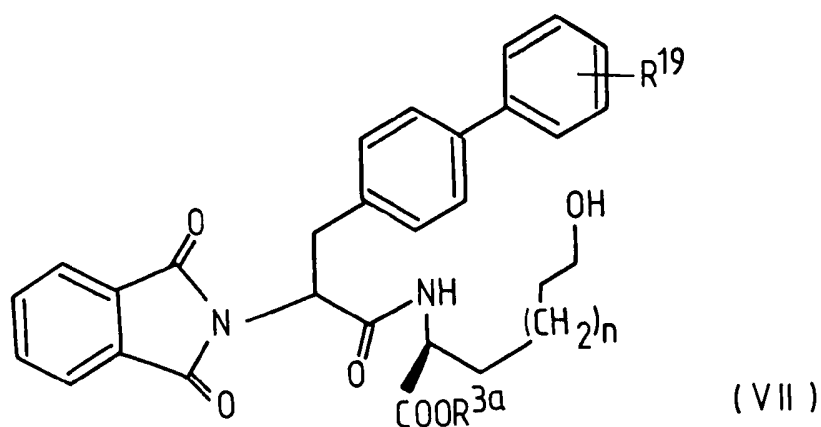
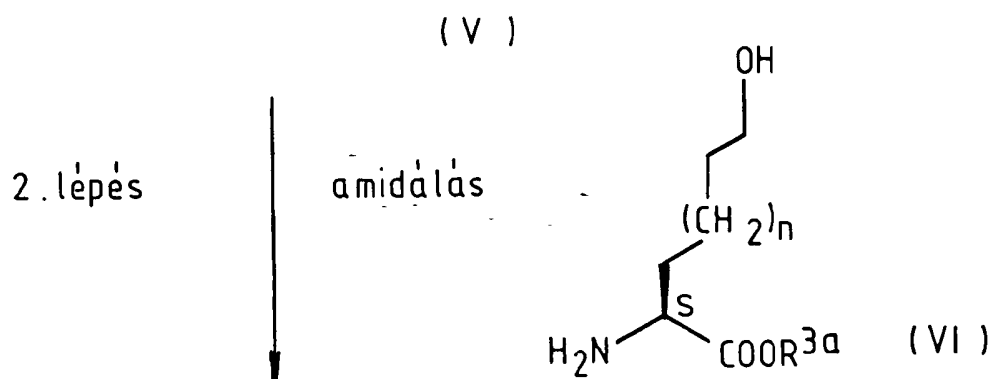


1. lépés ↓ ftalimidálás



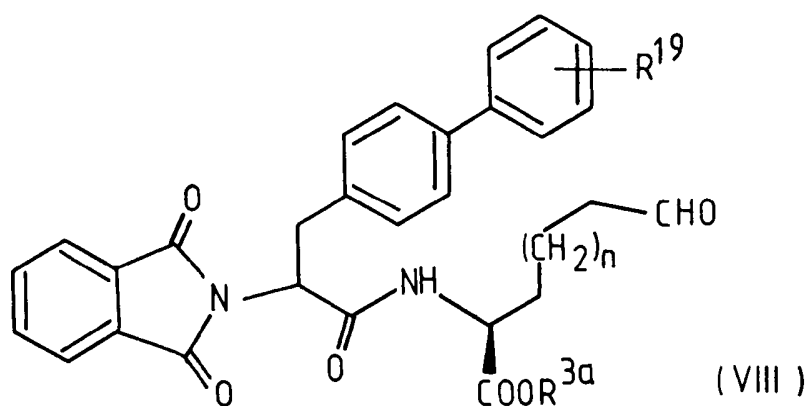
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyközlő
Jóváhagyva

E-1) Reakcióvázlat folytatása

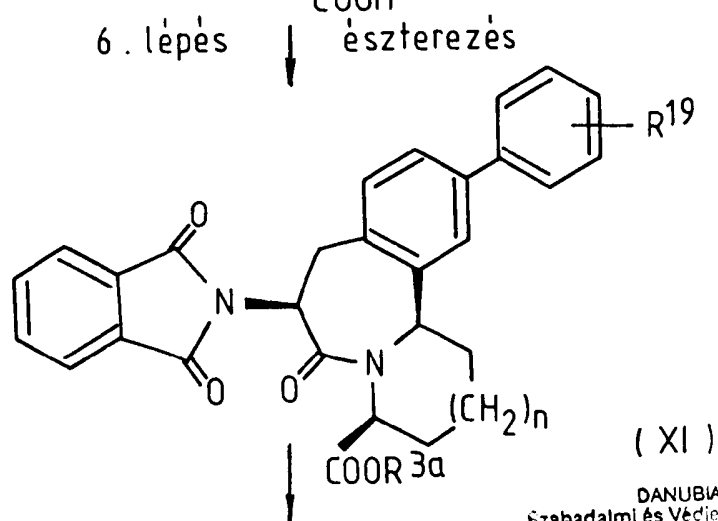
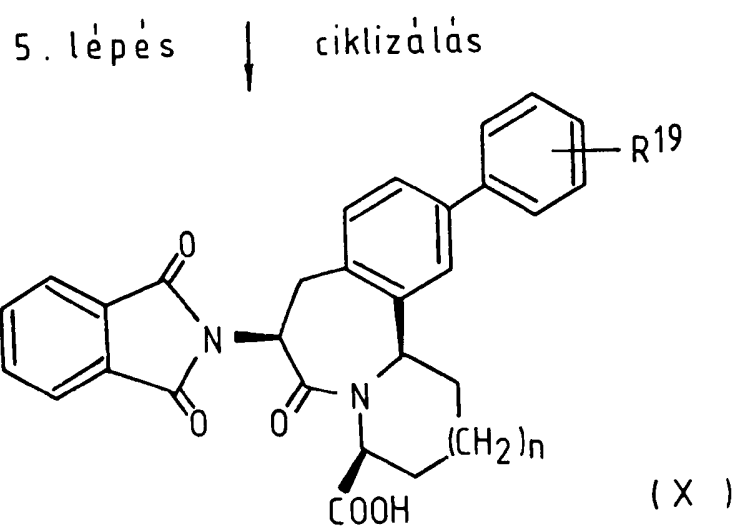
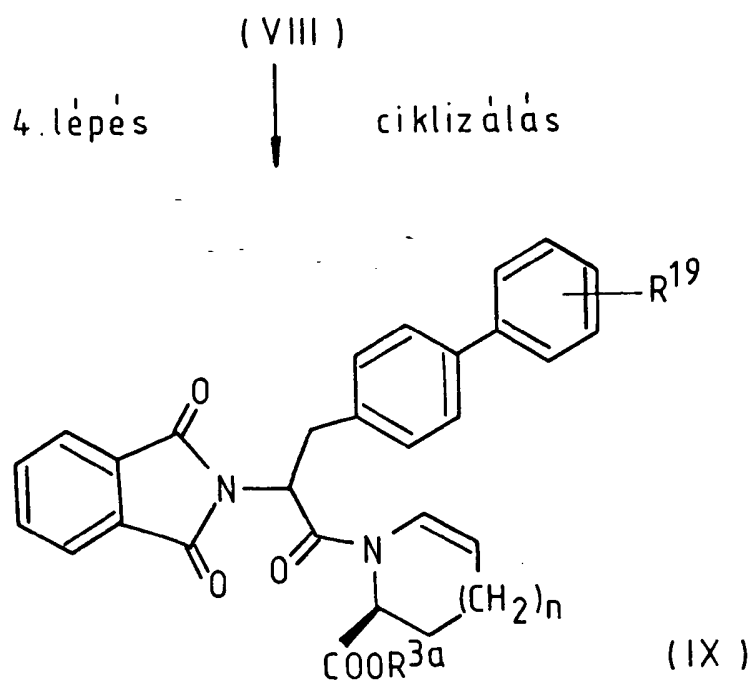


3. lépés

oxidálás

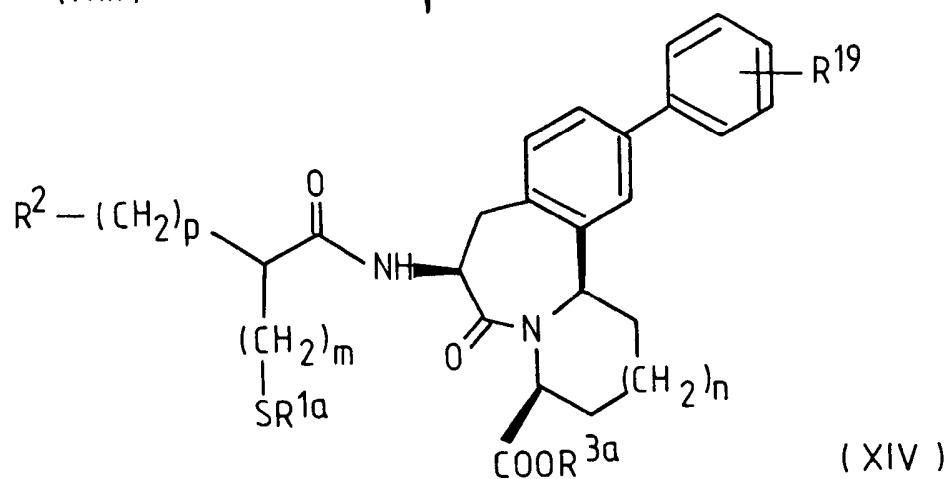
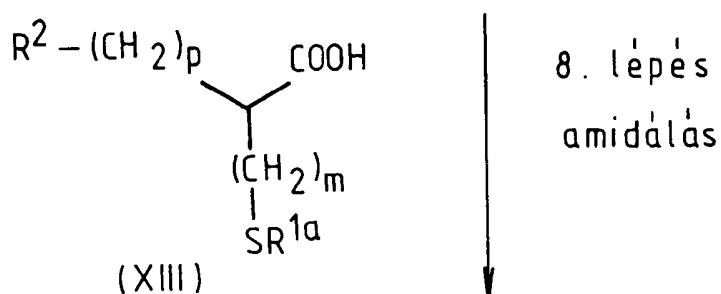
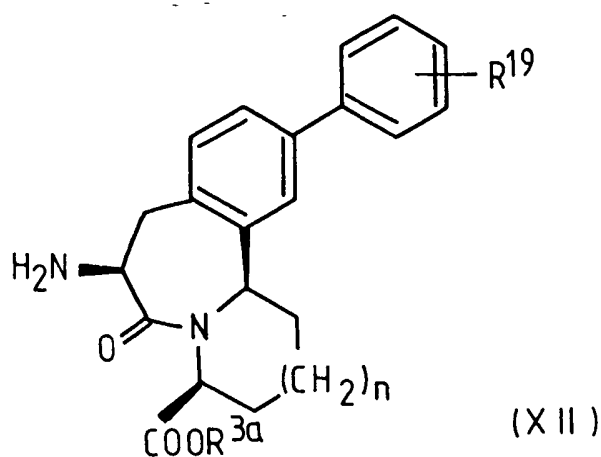


E-1) Reakcióvázlat folytatása



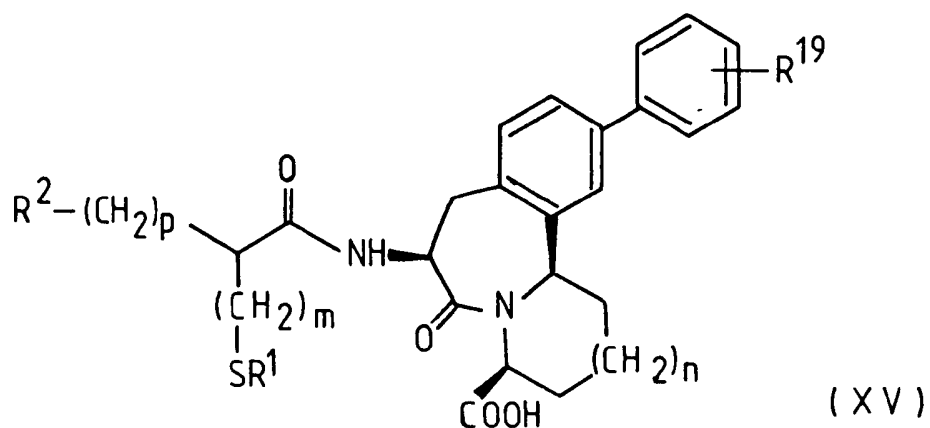
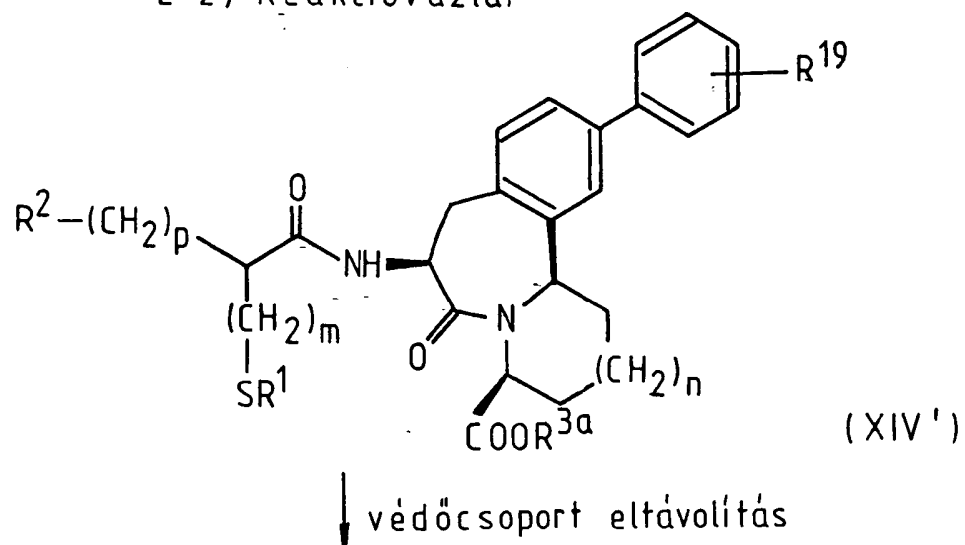
E-1) Reakcióvázlat folytatása

(XI)
 7. lépés $\downarrow$ védőcsoport eltávolítás

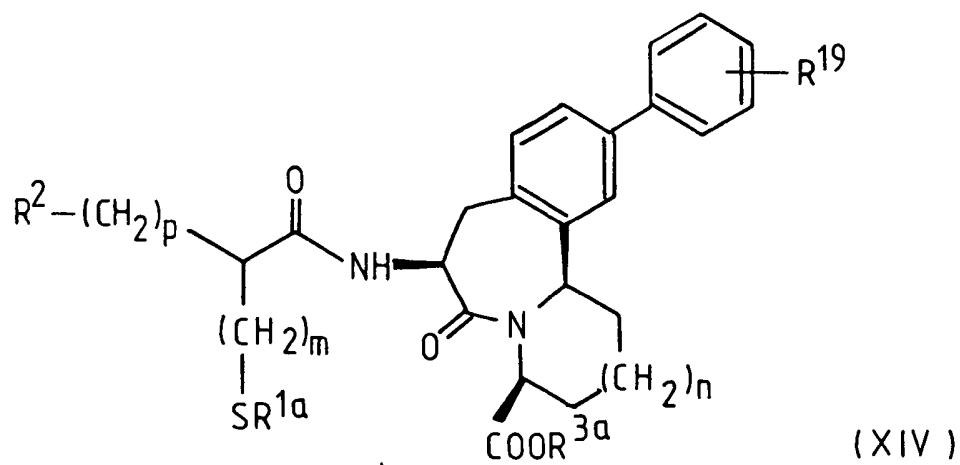


DANUBIA
 Kutatási és Védjegy kód
 Válasz R. P. K. K.

E-2) Reakcióvázlat



E-3) Reakcióvázlat



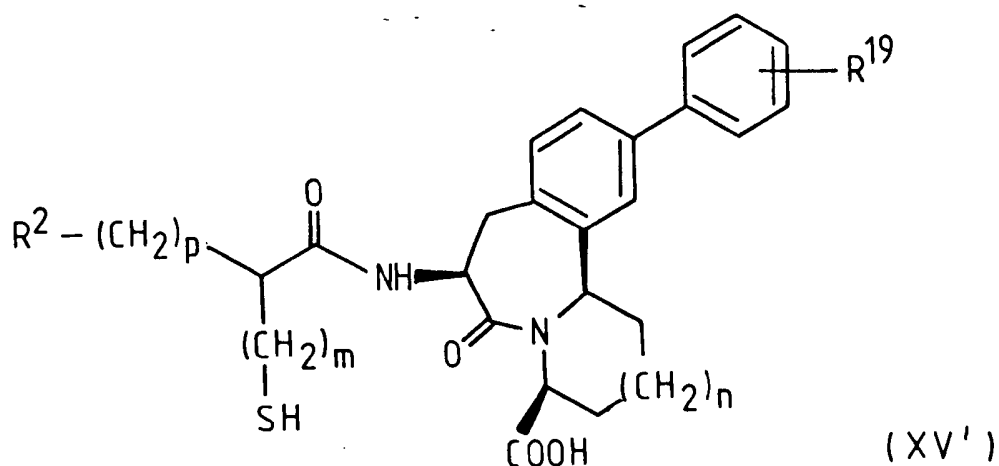
DANUBIA
Szakadalmi és Védjegy kódja
Vétes Popovics

E-3) Reakcióvázlat folytatása

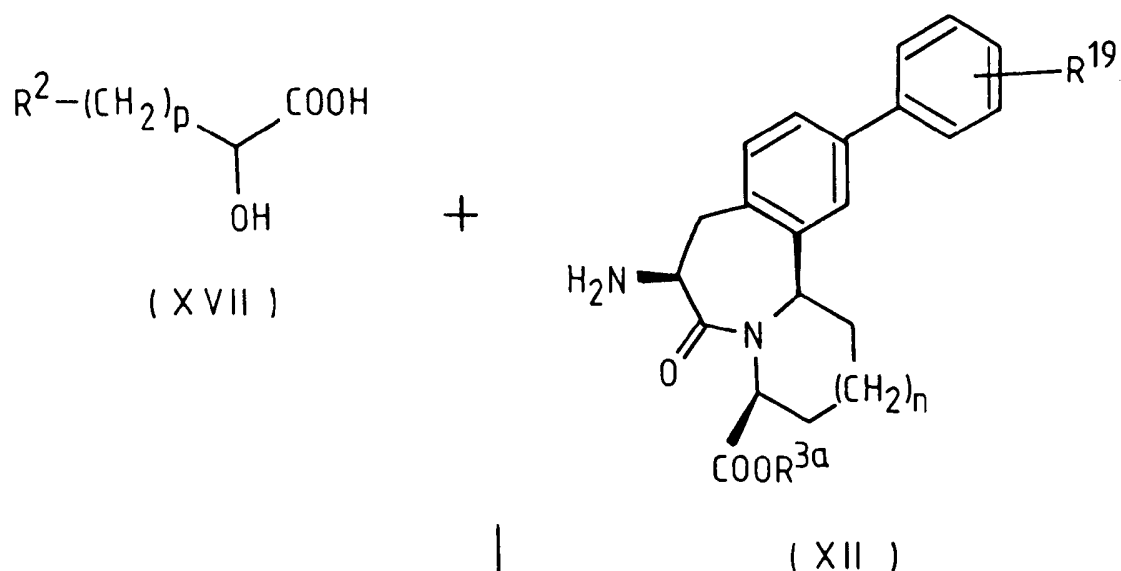
(XIV)



védőcsoport eltávolítás



E-4) Reakcióvázlat



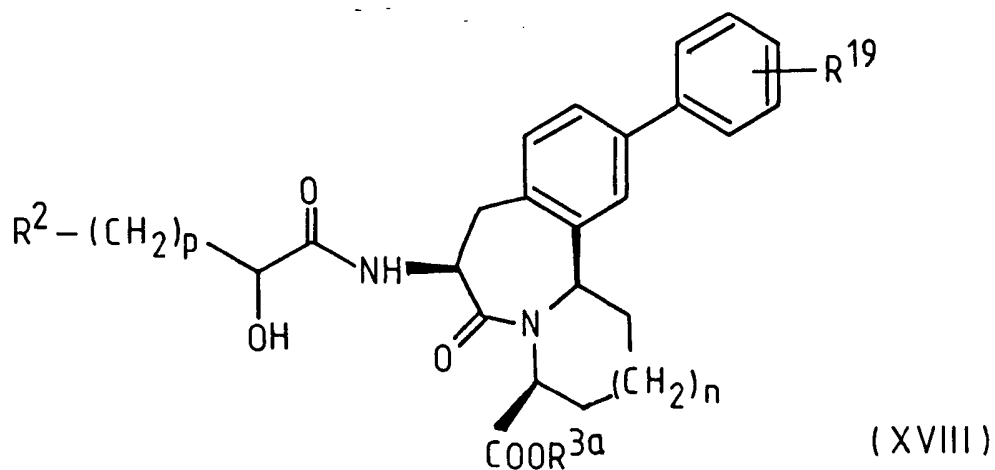
DANUBIA
szabadalmi és Védjegy Iroda
Vélt. Törvény

E-4) Reakcióvázlat folytatása

(XVII) + (XII)

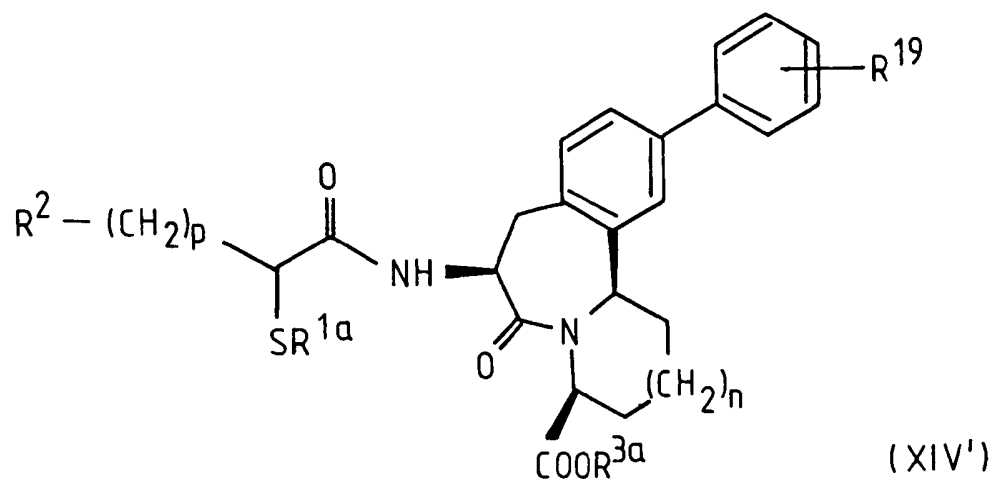
1. lépés

amidálás

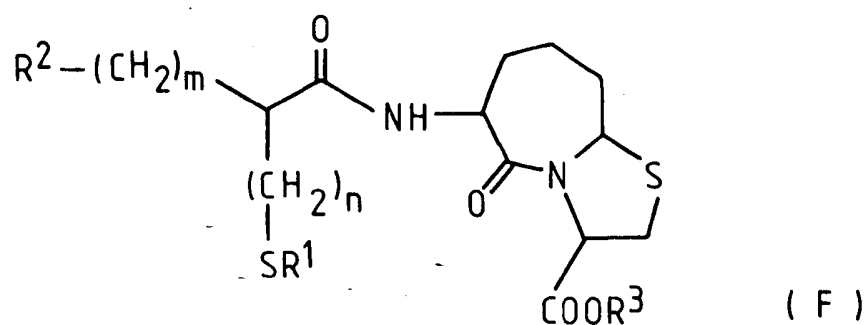


2. lépés

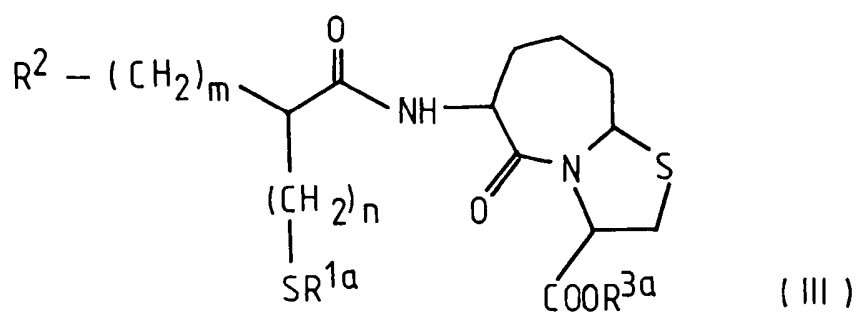
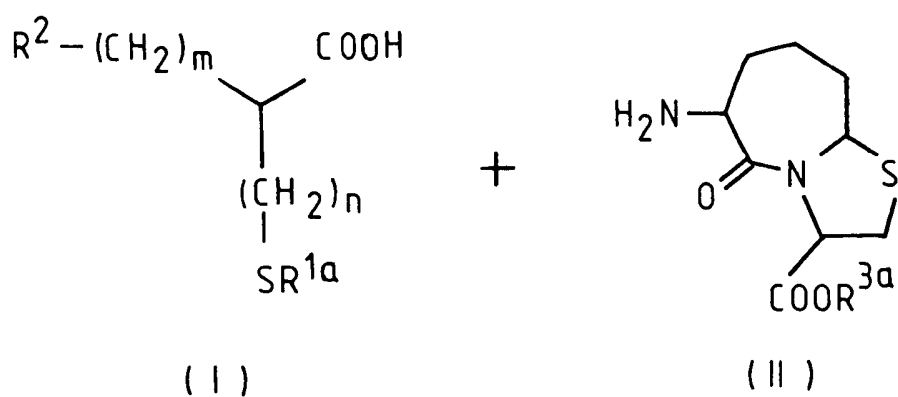
tioészterezés



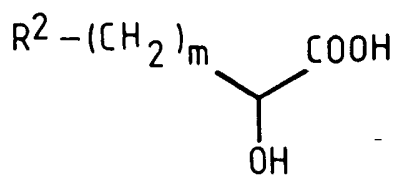
DANUBIA
Kutató- és Védjegykód
Választás



F-1) Reakcióvázlat

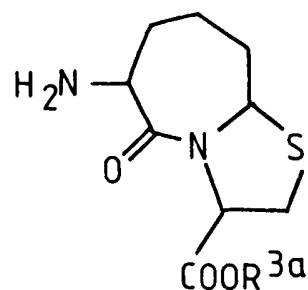


F - 3) Reakcióvázlat



(V)

+

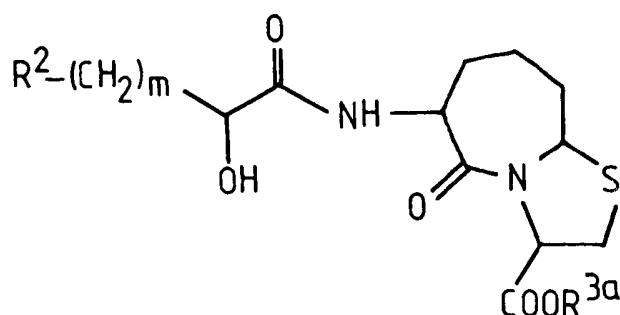


(II)

1. lépés



amidálás

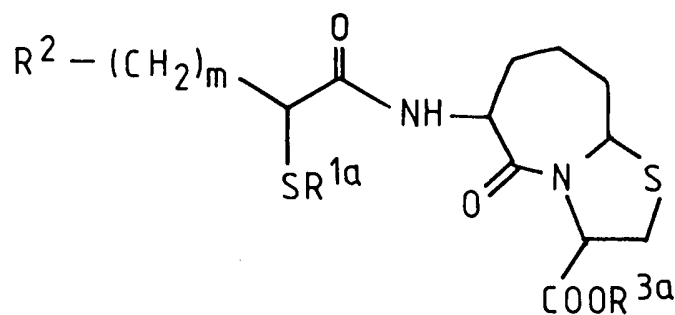


(VI)

2. lépés



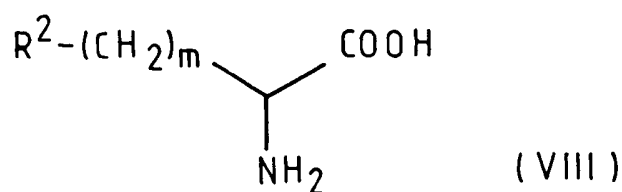
tioészterezés



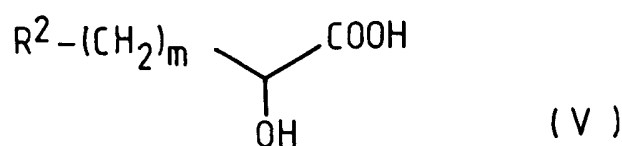
(VII)

DANUBIA
szabadalmi és Védjegy kód
Válasz Törvény

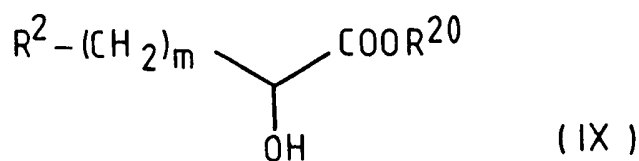
F-4) Reakcióvázlat



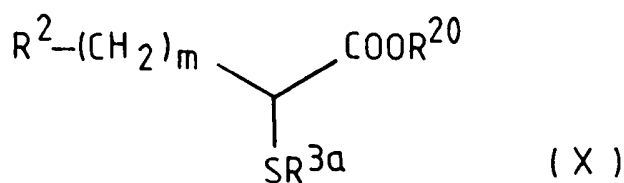
1. lépés $\downarrow$ hidroxilezés



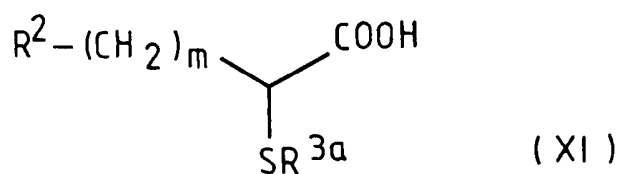
2. lépés $\downarrow$ észter védőcsoport felvitele



3. lépés $\downarrow$ tioészterezés



4. lépés $\downarrow$ észter védőcsoport eltávolítása



DANUBIA
szabadalmi és Védjegy koda
Válasz Doporini