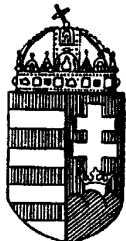


SA

(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

**SZABADALMI  
LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám

**199806 B**

(22) Bejelentés napja: 1986. 12. 11. (21) (5684/88)

Bejelentés elsőbbsége: (33) 1986. 10. 09.

(32) US

(31) 917,130

(51)

NSZO<sub>5</sub>

CO7D 223/16

(41) (42) Közzététel napja: 1987. 11. 30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 03. 28.

(72) (71) Feltalálók):  
DAS, Jagabandhu Plainsboro US  
FLOYD, David Mack Pennington US  
KRAPCHO, John Somerset, New Jersey US

(73) (72) (71) Szabadalmaz:  
E.R.Squibb and Sons Inc.  
Princeton, New Jersey US

(74) Képviselő:  
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi Munkaközösség Budapest

(54) **ELJÁRÁS  
(D-CISZ)-1,3,4,5-TETRAHIDRO-4-FENIL-2H-BENZAZEPIN-2-ON-SZÁRMAZÉKOK  
ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új (d-cisz)- 1,3,4,5-tetrahidro-4-fenil-2H-benzazepin-2-on-származékok előállítására.

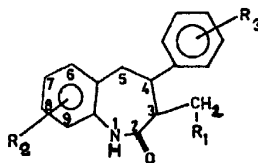
A képletben

R<sub>1</sub> hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport,

R<sub>2</sub> trifluor-metilcsoport és

R<sub>3</sub> 1-4 szénatomos alkoxycsoport.

A vegyületek intermedierek gyógyászatiilag hatásos benzazepin- származékok előállításához.



(I)

A leírás terjedelme: 8 oldal, 2 ábra

**HU 199806 B**

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új (d-cisz)- 1,3,4,5-tetrahidro-4-fenil-2H-benzazepin-2-on-származékok előállítására, amelyek értékes intermedierek értágító hatású, az 1-helyzetben aminoszámzó csoporttal helyettesített benzazepin-származékok szintézisében.

Az (I) általános képletben

R<sub>1</sub> hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport,

R<sub>2</sub> trifluor-metilcsoport és

R<sub>3</sub> 1-4 szénatomos alkoxycsoport.

A fenti meghatározásokban az alkil-, alkenil- és alkoxycsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerilag hatásos benzazepin-származékokká való átalakítását a 196 760 számú magyar szabadalmi leírás ismerteti.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy lehet előállítani, hogy először (II) általános képletű 2-nitro-toluol-származékot reagáltatunk (III) általános képletű benzilidén-malonát-származékkal - Y jelentése az utóbbi képletben alkilcsoport. A reakciót valamilyen poláris, nemprotikus oldószerben - például dimetil-formamidban - lehet lejártszani, valamilyen erős bázis - például nátrium-hidrid - jelenlétében. A reakció eredményeként (I) általános képletű vegyületek keletkeznek. A (IV) általános képletű vegyületek redukálásával a megfelelő (V) általános képletű vegyületeket lehet előállítani. A redukálást végre lehet hajtani katalitikus hidrogénezéssel, például faszénre felvitt palládium katalizátor jelenlétében, vagy kémiai redukálószer alkalmazásával (például ferro-szulfát vagy ón(II)-klorid alkalmazásával).

Ha az (V) általános képletű aminokat valamilyen alkálifém-alkoxiddal, például nátrium-metoxiddal, és valamilyen alkohollal, például metanollal kezeljük, akkor a megfelelő, (VI) általános képletű benzazepin-származékokat kapjuk.

A (VI) általános képletű vegyületeket erős bázissal, például lítium-diizopropil-amiddal vagy kálium-hexametil-diszilaziddal reagáltatjuk valamilyen, éterkötést tartalmazó oldószerben, például tetrahidrofuránban, csökkentett hőmérsékleten. Alkilezést hajtunk végre valamilyen alkilezőszerrel - például R<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-halogénid képletű vegyülettel -, és ilyen módon (VII) általános képletű vegyülethez jutunk.

Bizonyos esetekben az alkilezési reakciót teljesebbé lehet tenni olyan módon, hogy a (VI) általános képletű vegyület benzazepin-magjának a nitrogénatomját először megvédjük, hogy ne vegyen részt a reakcióban; például olyan módon, hogy a (VI) általános képletű benzazepint bázissal, például nátrium-hidriddel kezeljük, és ezt követően alkoxi-metil-bromiddal reagáltatjuk. Miután az alkilezési reakció befejeződött, a nitrogént védő csoportot eltávolítjuk.

(VII) általános képletű vegyületeket a (IV) általános képletű vegyületekből elő lehet állítani más megoldással is. A (IV) általános képletű vegyületeket bázissal, például nátrium-hidriddel kezeljük, majd valamilyen alkilezőszerrel, például R<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-halogéniddal reagáltatjuk, amelynek eredményeként (VIII) általános képletű vegyület keletkezik.

A (VIII) általános képletű vegyületeket redukálva (IX) általános képletű vegyületeket kapunk. A redukciót végre lehet hajtani kémiai redukálószerrel - például Fe(II)-szulfát vagy Sn(II)-klorid alkalmazásával,

illetve katalitikus hidrogénezéssel, amelyhez például faszénre felvitt palládiumot használunk katalizátorként.

Ha (IX) általános képletű aminokat alkálifém-oxidokkal, például nátrium-metoxiddal és alkohollal, például metanollal kezeljük, akkor a megfelelő, (VII) általános képletű benzazepin-származékokat kapjuk.

A (VII) általános képletű vegyületeknek a dekarboxilezését végre lehet hajtani olyan módon, hogy ezeket a benzazepin-származékokat feleslegben alkalmazott lítium-jodiddal kezeljük forró piridinben. Ennek eredményeként (X) és (XI) általános képletű cisz-, illetve transz-izomerek elegye keletkezik. A reakcióelegyben általában a kívánt cisz-izomer van túlnyomórészt jelen.

Abban az esetben, ha néhány csepp vizet teszünk az előző bekezdésben említett reakcióelegybe, megnő a cisz-izomer mennyisége a transz-izomer rovására. Ezeket az izomereket a szakterületen ismert megoldásokkal, például kristályosítással vagy kromatográfiával lehet elválasztani. Alternatív megoldásként úgy is lehet jámi, hogy az előzőekben ismertetett reakciókat diasztereomer elegyből kiindulva játszadjuk le. A reakciósorozat során bármikor szét lehet választani az izomereket tartalmazó elegyet komponenseire.

A találmány szerinti eljárás részletes bemutatására - az oltalmi kör körlátózása nélkül - a következő példák szolgálnak.

#### 1. példa

A) [2-(2-Amino-6-trifluor-metil-fenil)-1-(4-metoxifenil)-etil]-propándikarbonsav-dimetil-észter előállítása

40,4 g (0,088 mól) mennyiségű [2-(2-nitro-6-trifluor-metil-fenil)-1-(4-metoxifenil)-etil]-propándikarbonsav-dimetil-észter metanolos szuszpenziójához hozzáadtuk nitrogénatmoszférában 5 tömegszázalék palládiumot tartalmazó faszén hideg, metanolos szuszpenzióját, majd az így kapott szuszpenzióelegyet Parr-készülékben 400 kPa-os hidrogénnyomás alá helyeztük. Az elegyet 1 órán keresztül 50-55 °C hőmérsékleten tartottuk, hogy biztosítsuk a kiindulási anyag oldódását teljes mértékben. Az elegyet eltávolítottuk a Parr-készülékből és egy éjszakán át hagytuk állni szobahőmérsékleten. A lombikot felmelegítettük, hogy feloldódjék a kikristályosodott termék, majd a meleg oldatot átszűrtük Celit-tölteten nitrogénatmoszférában, és meleg metanollal mostuk. A szintelen szűrletet bepároltuk egy forgó bepárlókészülékben. Ilyen módon 36,9 g mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amelynek az olvadáspontja 111-113 °C. A kapott anyagot átkristályosítottuk metanolból, így az olvadáspont 112-114 °C lett.

B) 1,3,4,5-Tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-4-(4-metoxifenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítása

Egy száraz, kétliteres, háromnyakú lombikba bemértünk 34,59 (0,081 mól) [2-(2-amino-6-trifluor-metil-fenil)-1-(4-metoxifenil)-etil]-propándikarbonsav-dimetil-észtert és 350 ml metanol. A szuszpenziót felmelegítettük 45 °C-ra és a keletkezett oldatot 30 °C-ra hűtöttük, majd 23 ml mennyiségű, 25 tömegszázalékos, metanolos nátrium-metoxid-oldattal kezeltük. Ezt az elegyet felmelegítettük, majd egy órán

keresztül forraltuk. A kapott zagyot lehűtöttük 15 °C-ra és hozzáadtunk egy olyan oldatot, amely 30 ml 6 normál sósavoldatot és 350 ml vizet tartalmazott. Az elegyet jeges vizes fürdőn két órán keresztül kevertettük, a keletkezett halványzürke szilárd anyagot szűrtük és szárítottuk. Ilyen módon 30,8 g mennyiségű anyagot kaptunk, amelynek az olvadáspontja 214–216 °C. Az anyagot metanolból átkristályosítottuk, így az olvadáspont 218–220 °C lett.

C) 3-Karboxi-1,3,4,5-tetrahidro-4-(4-metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítása

500 ml metanolban feloldottunk 58,0 g (0,88 mól) kálium-hidroxidot (85%), majd a meleg, kevert oldathoz részletekben hozzáadtunk 81,7 g (0,21 mól) 1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-ont. A szilárd anyag legnagyobb része feloldódott. Az elegyet 100 ml dioxánnal hígítottuk és a keletkezett oldatot 6 órán keresztül forraljuk. Az oldatot állni hagyjuk szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül, majd az oldószemnek mintegy 50%-át elpárologtattuk egy forgó bepárlókészülékben. A maradékhoz 4 liter hideg vizet adtunk. Az oldhatatlan anyagot kiszűrtük és szárítottuk (10 g), a szűrletet lehűtöttük és részletekben 270 ml ecetsavval kezeltük. Ilyen módon szintelen, szilárd anyagot állítottunk elő, granulált állapotban. Ezt az anyagot kiszűrtük, hideg vízzel mostuk és exsikkátorban szárítottuk. Ilyen módon 69,0 g anyagot kaptunk, amelynek az olvadáspontja 179–181 °C volt (128 °C zsugorodik).

D) d-transz-3-Karboxi-1,3,4,5-tetrahidro-4-(4-metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on(-)-alfa-metil-benzil-amin-só előállítása

67,0 g (0,176 mól) 3-karboxi-1,3,4,5-tetrahidro-4-(4-metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on és 1 liter etanol elegyet felmelegítettük, majd a keletkezett 52 °C-os oldatot 100 ml etanolban feloldott 21,4 g (0,176 mmol) (-)-alfa-metil-benzil-aminnal kezeltük. Az így keletkezett oldatot beoltottuk, majd zavartalan körülmények között állni hagyjuk szobahőmérsékleten 24 órán keresztül. A lombik falán képződött, jól kialakult kristályokból álló terméket elválasztottuk. Az anyalugot dekantáltuk a szilárd anyagról, amit 70 ml etanolban szuszpendáltunk, szűrtük, friss etanollal mostunk. Az így kapott 34,6 g mennyiségű anyag szintelen, szilárd termék, amelynek az olvadáspontja 156 °C (bomlik), az  $[\alpha]_D$  értéke -10,3 °C (c, 1% metanol).

E) d-transz-3-Karboxi-1,3,4,5-tetrahidro-4-(4-metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítása

780 ml diklór-metánban és 390 ml vízben kevertettünk 34,0 g (67,9 mmól) d-transz-3-karboxi-1,3,4,5-tetrahidro-4-(4-metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on(-)-alfa-metil-benzil-amin-sót, majd az elegyhez hozzáadtunk 78 ml 1 normál sósavoldatot. Az oldódás meggyorsítására 195 ml metanolt adagoltunk be. 15–20 perc elteltével két réteget kaptunk (áttetszők voltak). A szerves fázist elkülönítettük. A vizes fázist kétszer extraháltuk diklór-metánnal és az egyesített szerves fázisokat 200 ml vízzel mostuk. A szerves fázist magnézium-sulfáton szárítottuk és bepároltuk. A maradékot acetonnal együtt bepároltuk háromszor. 27,1 g nyersteget kaptunk.

F) d-transz-1,3,4,5-Tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-

4-(metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítása

200 ml acetanban feloldottunk 25,75 g (67,87 mmol) d-transz-3-karboxi-1,3,4,5-tetrahidro-4-(4-metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-ont. Az oldathoz hozzáadtunk állandó keverés közben szobahőmérsékleten 10,54 g (10,4 ml, 69,22 mmol, 1,01 ekvivalens) mennyiségű, 1,018 g/cm<sup>3</sup> fajlagos sűrűségű 1,8-diaza-biciklo [5.4.0]undec-7-ént. Egy percnél kevesebb idő alatt fehér színű csapadék képződött. 43 ml (96,3 g, 678,7 mmol, 10 ekvivalens) mennyiségű, 2,24–2,26 g/cm<sup>3</sup> fajlagos sűrűségű metil-jodidot adtunk a reakcióelegyhez, majd az így keletkezett elegyet felmelegítettük körülbelül 45 °C hőmérsékletre. Mintegy 1 perc elteltével az oldat homogénvé vált és sárga színű lett. Az elegyet még 15 percen keresztül kevertettük, majd bepároltuk és a keletkezett maradékot megosztottuk kloroform és telített kálium-hidrogén-sulfát-oldat között. A vizes fázist négyszer extraháltuk kloroformmal, és az egyesített szerves fázisokat magnézium-sulfáton szárítottuk. A szárítás után bepárlás következett; ilyen módon 51,74 g mennyiségű, sárga színű, viszkózus olajat kaptunk. A maradékot éterral együttesen bepároltuk. 25 Kissé sárga színű, szilárd anyagot kaptunk. Ezt az anyagot 60–200 mesh szemcsefinomságú szilikagélén előzetesen adszorbeáltattuk, majd ilyen állapotban egy 10 cm magas, szilikagéllal töltött oszlopba helyeztük, a szilikagél-töltetre rétegezett állapotban. 1:1 térfogatnyú hexán/etil-acetát legyet használtunk arra, hogy az anyagot az oszlopból lemosassuk, a szennyezések az alapvonalon maradtak. A szűrletet magnézium-sulfáton szárítottuk, éterral együttesen kétszer bepárolva koncentráltuk és vákuumban szárítottuk. 35 Ilyen módon 24,78 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

G) d-transz-1,3,4,5-Tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-1-(metoxi-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítása

Úgy jártunk el, ahogy azt a 196 760 számú magyar szabadalmi leírás 5. példa I. módszerének C részében leírtuk, csak 10,87 g (27,63 mmol) d-transz-1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-ont, 2,5 ml (3,8 g, 30,39 mmol, 1,1 ekvivalens) mennyiségű, 1,531 g/cm<sup>3</sup> fajlagos sűrűségű, frissen desztillált metoxi-metil-bromidot, 0,86 g (35,92 mmol, 1,3 ekvivalens) mennyiségű, éterral előzetesen mosott nátrium-hidridet és 110 ml dimetil-formamidot alkalmaztunk. Ilyen módon 15,38 g mennyiségben kaptunk meg a cím szerinti vegyületet, nyersteget formájában. A nyersteget flash-kromatografáltuk. Eluálószerként olyan etil-acetát/hexán elegyket használtunk, amelyeknek az etil-acetát-tartalma fokozatosan nőtt 10 térfogatszázaléktól 20 térfogatszázalékig. 4,23 g mennyiségű, tiszta anyag keletkezett, emellett 4,44 g mennyiségű, kiindulási anyagot tartalmazó elegyet és 1,98 g mennyiségű, visszanyert tiszta kiindulási anyagot is kaptunk.

H) d-1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-1-(metoxi-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-(2-propenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítása

Úgy jártunk el, ahogy azt a 196 760 számú magyar szabadalmi leírás 5. példa I. módszerének D) műveletének ismertetésekor leírtuk; azzal a különbséggel, hogy 10,39 g (23,7 mmol) d-transz-

1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-1-(metoxi-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-6-trifluor-metil-2H-1-benzazepin-2-ont, 4,1 ml (5,75 g, 47,5 mmol, 2 ekvivalens) mennyiségű, 1,398 g/cm<sup>3</sup> fajlagos sűrűségű allil-bromidot, 2,28 g (47,5 mmol, 2 ekvivalens) mennyiségű 50 tömegszázalékos nátrium-hidridet és 110 ml száraz dimetil-formamidot alkalmaztunk. Ilyen módon 17,84 g mennyiségű, sárga, olajszerű nyerstermék formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet. Éterrel végrehajtott együttes bepárlással ezt az anyagot szilárd terméké alakítottuk.

I) d-1,3,4,5-Tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-(2-propenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítás

Úgy jártunk el, ahogy azt a 196 760 számú magyar szabadalmi leírás 5. példa I. módszerének E) műveletét leírva ismertettük; azzal a különbséggel, hogy 11,27 g (23,62 mmol) d-1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-1-(metoxi-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-(2-propenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-ont, 240 ml metanolt, 40 ml kénsavat, 8,65 g (99,6 mmol) lítium-bromidot (száraz állapotban) alkalmaztunk. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet sárga, olajos maradékként kaptuk meg. Ezt a maradékot feloldottuk etil-acetátban, majd szilikagél-töltetben keresztül nuccsoltuk. A tiszta szilárd (sárga színű) bepárolva világossárga, félig szilárd anyagot kaptunk.

J) d-cisz-1,3,4,5-tetrahidro-4-(4-metoxi-fenil)-3-(2-propenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítás

Úgy jártunk el, ahogy azt a 196 760 számú magyar szabadalmi leírás 5. példa I. módszerének F) műveletét ismertetve leírtuk; azzal a különbséggel, hogy 10,20 g (23,53 mmol) mennyiségű d-1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-(2-propenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-ont, 12,60 g (94,12 mmol, 4 ekvivalens) lítium-jodidot, 210 ml piridint, valamint 4 ml vizet alkalmaztunk. Ilyen módon 8,95 g mennyiségben, nyersterméként kaptunk cím szerinti vegyületet.

## 2. példa

A) d-1,3,4,5-Tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-1-(metoxi-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-etil-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítás

50 ml dimetil-formamidban szuszpendáltunk 1,2 g (25 mmol) mennyiségű, előzetesen éterrel mosott nátrium-hidridet 50 tömegszázalékos diszperzió formájában. A szuszpenziót jeges vizes fürdőben lehűtöttük 0–5 °C-ra és állandó keverés közben hozzáadtunk 5,2 g nyers, szilárd d-transz-1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-1-(metoxi-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-ont kis részletekben. Az utóbbi megnevezett vegyületet az 1. példa G) műveletét szerint állítottuk elő. A reakcióelegyet 0–5 °C közötti hőmérsékleten kevertettük 20 percen keresztül, majd cseppenként 2 ml (25 mmol, 2 ekvivalens) jód-etánt adtunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-tól a szobahőmérsékletig terjedő hőmérsékleten kevertettük 20 percen keresztül, majd cseppenként 2 ml (25 mmol, 2 ekvivalens) jód-etánt adtunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-tól a szobahőmérsékletig terjedő hőmérsékletintervallumba eső hőmérsékleteken állni hagytuk két óra hosszat, majd ezt követően a hidrid-felesleget óvatosan elbontottuk víz adagolásával.

A reakcióelegyet éterrel hígítottuk és vízzel mostuk. Az egyesített vizes fázisokat éterrel extraháltuk egy alkalommal. Az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyers, sárga színű maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáltuk. Eluálószerként 5–20 térfogatszázalék etil-acetátot tartalmazó etil-acetát/hexán elegyeket alkalmaztunk. Ilyen módon 5,01 g mennyiségben kaptuk meg olajszerű anyag formájában a cím szerinti vegyületet.

B) d-1,3,4,5-Tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-etil-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítás

100 ml metanolban feloldottunk 4,85 g (10,7 mmol) d-1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-1-(metoxi-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-etil-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-ont, az oldatot jeges vizes fürdőben lehűtöttük, majd cseppenként hozzáadtunk 20 ml koncentrált kénsavat, és az így keletkezett oldathoz hozzáadtunk 2,7 g vízmentes lítium-bromidot. A hűtőfürdőt eltávolítottuk és a reakcióelegyet melegítve forraltuk. (80 °C volt a fürdő hőmérséklete.) A reakcióelegyet melegítését 2,5 órán keresztül folytattuk, majd a reakcióelegyet jeges vizes fürdőben lehűtöttük és vízzel hígítottuk. A savat gondosan semlegesítettük szilárd nátrium-hidrogén-karbonát adagolásával, majd a reakcióelegyet gondosan extraháltuk - négy alkalommal - etil-acetáttal. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyers maradékot szilikagél-töltettel ellátott oszlopon kromatografáltuk; eluálószerként 20–50 térfogatszázalék etil-acetátot tartalmazó etil-acetát/hexán elegyeket alkalmaztunk. Ilyen módon 4,36 g mennyiségű, fehér, kristályos anyagot kaptunk, amelynek az olvadáspontja 77–81 °C.

C) d-cisz-1,3,4,5-Tetrahidro-4-(4-metoxi-fenil)-3-etil-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-1-on előállítás

3,96 g (29,6 mmol) lítium-jodidot adtunk egy olyan elegyhez, amely 3,12 g (7,4 mmol) d-1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-etil-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-ont, 40 ml piridint és 3 ml vizet tartalmazott. A kapott elegyet 4,5 óra hosszat 133 °C-on. Az elegyhez ezután még 1,00 g lítium-jodidot és 10 ml dimetil-formamidot adagoltunk, majd egy éjszakán keresztül folytattuk a forralást. Az elegyet lehűtöttük és megosztottuk éter és 1 normál sósavoldat között. A vizes réteget extraháltuk néhányszor éterrel, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. A nyers, sötét színű, olajszerű maradékot flash-kromatografáltuk szilikagélen. Eluálószerként 1–10 térfogatszázalék piridint tartalmazó piridin/hexán elegyeket alkalmaztunk. Ilyen módon 2,65 g nyerstermékét kaptunk, amely hozzávetőlegesen 80%-ban tartalmaz d-cisz-1,3,4,5-tetrahidro-4-(4-metoxi-fenil)-3-etil-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-1-ont. (A nyersterméknek körülbelül a 20%-a transz-izomer.)  
Olvadáspontja 65–66 °C.

## 3. példa

A) d-1,3,4,5-Tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-1-(metoxi-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-etil-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítás

50 ml száraz dimetil-formamidban szuszpendálunk 1,2 g (25 mmol) nátrium-hidridet és a szuszpenziót jeges vízben fűrdőn lehűtjük. Ehhez a szuszpenzióhoz kis részletekben állandó keverés mellett hozzáadunk 5,2 g d-transz-1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-1-(metoxi-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-ont (12 mmol) mennyiségű nyerstermék, amelyet az 1. példa G) művelete szerint állítottunk elő. Az elegyet 20 percen keresztül kevertettük 0–5 °C hőmérsékleten majd gyorsan hozzáadtunk az elegyhez 1,6 ml (25 mmol) jód-metánt. A reakcióelegyet állni hagyjuk a 0 °C és a szoba-hőmérséklet közötti intervallumba eső hőmérsékleten 3 óra hosszat, majd a hidrid-felesleget eltávolítottuk víz óvatos adagolásával. A reakcióelegyet felhígítottuk éterral, majd vízzel mostuk. A vizes fázist éterral extraháltuk. Az egyesített éteres extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és csökkentett nyomáson bepároltuk. Az így kapott sárga, olajszerű anyagot szilikagél-oszlopon kromatografáltuk. Eluálószerként 5–20 térfogatszázalék etil-acetátot tartalmazó etil-acetát/hexán elegyeket használtunk. A cím szerinti vegyületet 4,68 g mennyiségben állítottuk elő.

B) d-1,3,4,5-Tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítása

100 ml metanolban feloldottunk 4,37 g (9,7 mmol) d-1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-1-(metoxi-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-ont, majd miután az oldatot jeges vízben fűrdőn lehűtöttük, hozzáadtunk 2,7 g mennyiségű vízmentes lítium-bromidot, majd cseppenként 20 ml koncentrált kénsavat. A hűtőfűrdőt eltávolítottuk és a reakcióelegyet visszafolyatás közben melegítettük. (A fűrdő hőmérséklete 80–85 °C volt és a forralás 4 óra hosszat tartott.) A reakcióelegyet lehűtöttük és jeges vízzel hígítottuk. A savat nátrium-hidrogén-karbonát óvatos adagolásával semlegesítettük, majd etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves extraktumokat egyszer mostuk nátrium-klorid-oldattal, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítottuk és csökkentett nyomáson bepároltuk. Ilyen módon sárga színű, olajszerű maradékot kaptunk, amelyet szilikagél oszlopon kromatografáltunk. Az eluálást 5–25 térfogatszázalék etil-acetátot tartalmazó etil-acetát/hexán elegyekkel végeztük. Elyen módon 1,6 g mennyiségben kaptuk meg a kívánt vegyületet, fehér, kristályos termék formájában, amelynek az olvadáspontja 71–76 °C volt.

C) d-cisz-1,3,4,5-Tetrahidro-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-on előállítása

12 ml dimetil-formamidban feloldottunk 1,5 g (4 mmol) d-1,3,4,5-tetrahidro-3-(metoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-6-(trifluor-metil)-2H-1-benzazepin-2-ont, majd ehhez az oldathoz keverés közben hozzáadtunk 2 g vízmentes lítium-bromidot és 920 mg (mintegy 8 mmol) p-amino-tiofenolt. A reakcióelegyet olajfűrdőre helyeztük és argonatmoszférában 135 °C-on tartottuk 5 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük és háromszor extraháltuk éterral. Az egyesített éteres extraktumokat vízzel mostuk először, majd 1 normál vizes sósavoldattal, végül telített nátrium-klorid-oldattal. Az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítottuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. Ilyen módon 1,3 g mennyiségű, világossárga, viszkózus, olajszerű anyagot kaptunk. Ebben a nyerstermékben - az NMR-spektrum tanúsága szerint - hozzávetőlegesen 20:1 a cisz- és a transz-izomerek aránya.

A példákban előállított vegyületek <sup>1</sup>H-NMR spektrumai a következők:

1.F. <sup>1</sup>H-NMR (pir-d<sub>5</sub>+TMS): δ 11,4 (széles s, 1H), 7,3 (m, 5H), 6,8 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 3,5 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,2 (m, 2H).

1.I. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+acetone-d<sub>6</sub>+TMS): δ 9,35 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,1 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,65 (m, 1H), 5,1 (dd, 2H), 4,0 (dd, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,35 (t, 1H), 3,1 (d, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,5 (dd, 1H).

1.J. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+pi): δ 10,0 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,65 (m, 1H), 4,9 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,3 (dd, 1H), 3,0 (t, 1H), 2,7 (q, 1H), 2,3 (N, 1H), 1,85 (m, 1H).

3.A. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+TMS): δ 7,65 (dd, 2H), 7,4 (m, 3H), 6,8 (d, 2H), 5,3 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 3,45 (m, 3H), 3,2 (s, 3H), 1,2 (s, 3H).

3.C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,80 (t, 1H), 2,65 (q, 1H), 0,70 (d, 3H).

#### SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás az (I) általános képletű (d-cisz)-1,3,4,5-tetrahidro-4-fenil-2H-benzazepin-2-on-származékok előállítására - a képletben

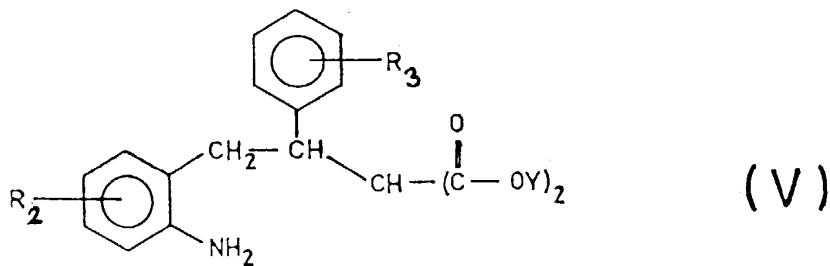
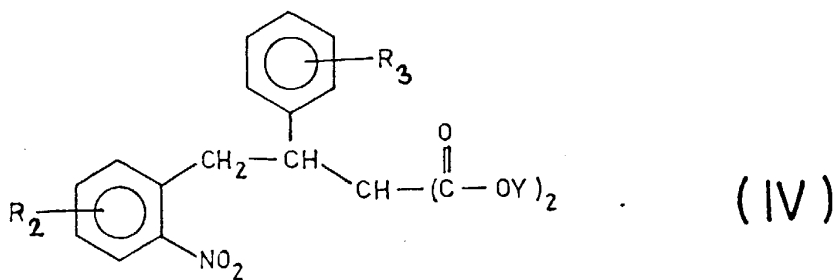
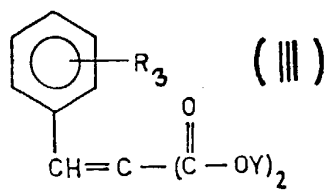
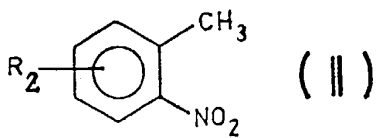
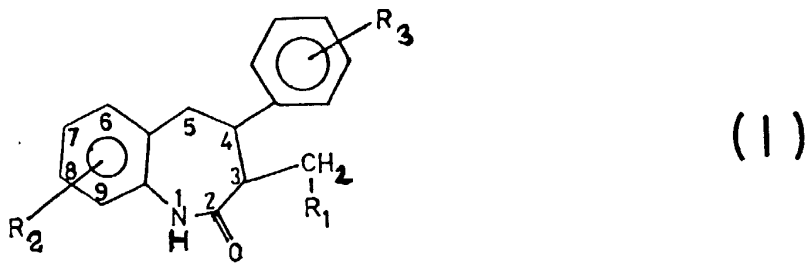
R<sub>1</sub> hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 2–4 szénatomos alkenilcsoport,

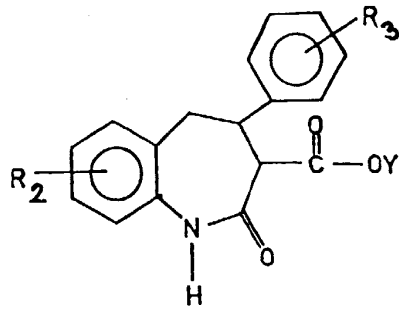
R<sub>2</sub> trifluor-metilcsoport és

R<sub>3</sub> 1–4 szénatomos alkoxycsoport -

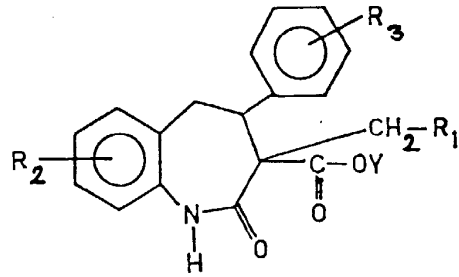
azzal jellemezve, hogy egy (VII) általános képletű vegyület (d- cisz)-enantiomerjét - a képletben Y alkilcsoport, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> a fenti - dekarboxilezzük.

2/1

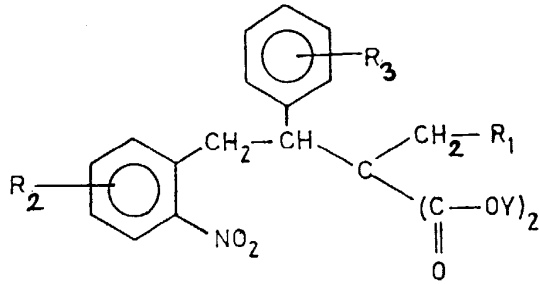




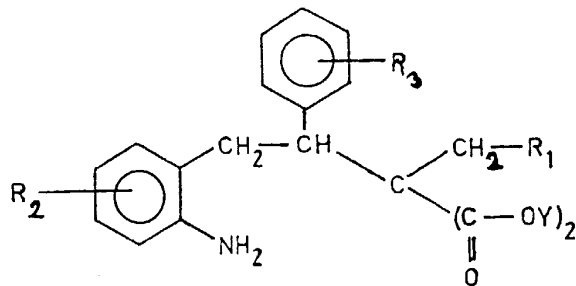
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)