

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 193918 (13) B

(22) A bejelentés napja: 85.01.17. (21) 203/85
(33) GB:
(32) 84.01.18.
(31) 8401288

(51) Int.Cl.
C 07 D 401/12
C 07 D 401/14
C 07 D 417/12
C 07 D 417/14
C 07 D 413/12
C 07 D 413/14
C 07 D 405/12
C 07 D 405/14
C 07 D 409/12
C 07 D 409/14
C 07 D 211/90
A 61 K 31/44

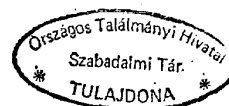
(41) (42) A közzététel napja: 1986.02.28.

(45) Megjelent: 1989.02.10.

(72) Feltalálók:
dr. ALKER David, Eastry Nr Deal,
dr. GROSS Peter Edward, Canterbury,
dr. CAMPBELL Simon Fraser, Deal, GB

(73) Pfizer Corporation, Colon, PA

(54) ELJÁRÁS DIHIDROPIRIDIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA



(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóik előállítására, ahol az (I) általános képletben

R jelentése egy vagy két halogénatommal helyettesített fenilcsoport;

R¹ és R² egymástól függetlenül 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;

n 1 vagy 2;

m 1, 2 vagy 3;

X egy oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot, valamint adott esetben további 1-3 nitrogénatomot tartalmazó 5- vagy 6-tágú aromás heterociklusos csoport, mely a gyűrűben levő egyik szénatomján keresztül kapcsolódik a szomszédos alkoxi-metil-csoporthoz;

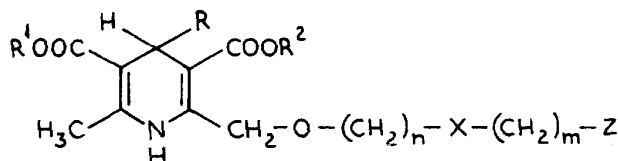
Z -NR³R⁴ csoport, ahol

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;

R⁴ hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, -COCF₃ csoport, -SO₂- (1-4 szénatomszámú)-alkil-csoport, -SO₂-Het vagy Het csoport, ahol Het egy vagy két nitro-

génatomot tartalmazó hattagúaromás heterociklusos csoport, amely adott esetben két szomszédos szénatomján egy benzolgyűrűvel lehet kondenzálva, vagy dihidro-tiazolil- vagy triazolilcsoport, azzal a feltétellel, hogy a heterociklusos csoportok szénatomjukon keresztül kapcsolódhatnak, és a heterociklusos csoportok adott esetben egy amino-, morfolino-, morfolino-szulfonil- vagy oxocsoporttal lehetnek szubsztituálva, vagy Z jelentése piperazino-, morfolino-, ftalimido-, piridil-, imidazolil- vagy triazinilcsoport, melyek egyszerűen vagy kétszeresen amino-, fenil-amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-karbonil- vagy trifluor-metil-karbonil-csoporttal lehetnek helyettesítve.

Az (I) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékok gátolják a kalciumion sejtekbe való bejutását, e tulajdonságuk miatt ischaemia- és vérnyomáscsökkentő hatóanyagként alkalmazhatók.



(I)

A találmány tárgya eljárás olyan dihidropiridinek, nevezetesen 1,4-dihidropiridinek és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, melyek a 2-helyeztetben kapcsolódó oldalláncukban amino-alkil-csoporttal, helyettesített amino-alkil-csoporttal vagy heterociklusos csoporttal helyettesített alkil-csoporttal szubsztituált heterociklusos gyűrűt tartalmaznak. E vegyületek ischaemia-ellenes és vérnyomáscsökkentő hatásúak.

A találmányban szereplő vegyületek mérséklék a kalciumnak a sejtbe való bejutását, és ezáltal képesek lassítani vagy megakadályozni a szív görcsös összehúzódását, amit hihetőleg az ischaemiás állapotban az intracelluláris kalcium felhalmozódása okoz.

Az ischaemiás állapotban bejutó kalciumfeleslegnek számos egyéb kedvezőtlen hatása lehet, melyek tovább veszélyeztetik az ischaemiás szívizomzatot. Az említett következmények közé tartozik az ATP termelés kevésbé hatékony oxigénfelhasználása, a mitokondriális zsírsavoxidáció aktivációja és feltehetően a fokozódó sejtelhalás. Ezáltal ezek a vegyületek különböző szívbetegségek — angina pectoris, szabálytalan szívverés, szívroham és szívmegnagyobbodás — kezelésében és megelőzésében felhasználhatók. A vegyületeknek értágító hatásuk is van. Minthogy gátolják a kalciumnak a véredény szövetébe való bejutását, vérnyomáscsökkentőként is alkalmazhatók, és a koszorúérgörcs kezelésére is használhatók.

A 60674. számú európai szabadalmi leírásban számos olyan ischaemia-ellenes és vérnyomáscsökkentő dihidropiridint írunk le, melyek a dihidropiridin-gyűrű 2-helyzetében mono- és diszubsztituált amino-alkoxi-metil-csoportokat hordoznak. A 100189. számú európai szabadalmi leírásban olyan vegyületeket ismertettünk, amelyek a 2-helyzetben aromás heterociklusos csoporttal szubsztituált alkoxi-metil-csoporttal helyettesítettek. Most a dihidropiridin vegyületek olyan új, értékes terápiás tulajdonságokkal rendelkező származékait találtuk, melyeknél a 2-helyzetben kapcsolódó oldallánc heterociklusos csoportjához amino-alkil-csoport, szubsztituált amino-alkil-csoport vagy nitrogént tartalmazó heterociklusos csoporttal szubsztituált alkil-csoport kapcsolódik.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű — ahol

R jelentése egy vagy két halogén-atommal helyettesített fenilcsoport;
 R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;
 n jelentése 1 vagy 2;
 m jelentése 1, 2 vagy 3;
 X jelentése egy oxigén- vagy kénatom, valamint adott esetben további 1-3 nitrogénatomot tartalmazó, 5- vagy 6-tagú aromás heterociklusos csoport, mely a gyűrűben levő egyik

szénatomján keresztül kapcsolódik a szomszédos alkoxi-metil-csoporthoz; jelentése -NR³R⁴csoport, ahol R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; R⁴ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, -COCF₃ csoport, -SO₂-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, -SO₂-Het vagy Het csoport, ahol Het egy vagy két nitrogénatomot tartalmazó hattagú aromás heterociklusos csoport, amely adott esetben két szomszédos szénatomján egy benzolgyűrűvel lehet kondenzálva, vagy dihidro-tiazolil- vagy triazolil-csoport, azzal a fel-tétellel,

hogy a heterociklusos csoportok szénatomjukon keresztül kapcsolódnak, és a heterociklusos csoportok adott esetben egy amino-, morfolino-, morfolino-szulfonil- vagy oxo-csoporttal lehetnek szubsztituálva, vagy

Z jelentése piperazino-, morfolino-, ftálimido-, piridil-, imidazolil- vagy triazinilcsoport, melyek egyszeresen vagy kétszeresen amino-, fenil-amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-karbonil- vagy trifluor-metil-karbonil-csoporttal lehetnek helyettesítve. — vegyületek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóik előállítására.

Az 5- vagy 6-tagú aromás, heterociklusos X csoport heteroatomként egy nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat, és ezen kívül még további — maximum három — nitrogénatomot. Az X csoportra példaként említhetjük a tetrazolil-, tia-diazolil-, tiazolil-, tienil- és furilcsoportot. Az X csoport gyűrűjének egyik szénatomjával kapcsolódik a szomszédos alkoxi-metil-csoporthoz, a -(CH₂)_m-Z csoporthoz kapcsolódhat a gyűrűjében levő szén- vagy nitrogénatomján keresztül is.

A „halogénatom” kifejezésen fluor-, klór-, bróm- vagy jódcsoporthoz értünk. A három vagy több szénatomból álló alkil- vagy alkoxi-csoportok lehetnek elágazóak vagy el nem ágazóak. Az aszimmetria központokat tartalmazó vegyületek egy vagy több enantiomer párt alkothatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból alkalmazható sói közé tartoznak a nem toxikus savaddíciós sók. Ilyen például a hidroklorid, hidrobromid, szulfát, hidrogén-szulfát, foszfát, hidrogén-foszfát, acetát, citrát, fumarát, glükonát, laktát, maleát, szukcinát és tartarát is. Bizonyos esetekben bázisokkal is lehet sót képezni, így kapjuk például a nátrium-sókat.

Előnyös R csoport a 2-klór-fenil- és a 2,3-diklór-fenil-csoport. Az R¹ és R² jelentése előnyösen -CH₃ vagy -C₂H₅; különösen előnyös, ha R¹ jelentése -CH₃ és R² jelentése

előnyösen $-C_2H_5$. Előnyösek azok a vegyületek is, ahol n jelentése 1 és m jelentése 2.

A találmány több eljárást nyújt az (I) általános képletű vegyületek előállítására:

a) Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol a $-(CH_2)_m-Z$ csoport a heterociklusos X-csoport nitrogénatomjához kapcsolódik, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű — ahol R , R^1 , R^2 és n jelentése az előzőek szerint meghatározott, és ahol a heterociklusos XH-csoport a gyűrű részeként egy NH csoportot tartalmaz — vegyületet egy (III) általános képletű — ahol m és Z jelentése az előzőekben meghatározott, „hal” jelentése klór- vagy brómatom — alkilezőszerrel reagáltatjuk.

A reakciót rendszerint úgy hajtjuk végre, hogy a reakciópartnereket a reakció szempontjából közömbös oldószerben (pl. acetónitril) oldjuk fel savmegkötő (pl. kálium-karbonát) jelenlétében. Melegítéssel gyorsíthatjuk a reakciót. Úgy találtuk, hogy visszafolyatós hűtő alatt forralva az oldatot, általában 24 óra elég a reakció teljessé tételére.

Ha a (II) általános képletű vegyület heterociklusos XH csoportja egynél több lehetséges helyzetben tartalmazza az NH csoportot, a kapott termék természetesen a lehetséges izomerek keveréke lesz. Az izomereket általában a szokásos eljárásokkal — például szilikagélén történő oszlopkromatografiával — el tudjuk választani. Abban az esetben például, ha a (II) általános képletű vegyület heterociklusos XH-csoportja 5-tetrazolil-csoport, a reakció az 1- és 2-helyzetben szubsztituált izomereket egyaránt eredményezi.

Természetesen bizonyos (I) általános képletű vegyületeket megkaphatunk más (I) általános képletű vegyületeknek egyszerű kémiai átalakításával. Így például, azokat a vegyületeket ahol Z jelentése NR^3R^4 csoport, melyen belül R^3 és R^4 jelentése egyaránt hidrogénatom, előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületek hidrolizisével állíthatjuk elő, ahol R^3 jelentése hidrogénatom és R^4 jelentése $-COCF_3$ vagy $-CO$ -alkil-csoport (az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú). A hidrolízist könnyen elvégezhetjük úgy, hogy pl. a trifluor-acetil származékot híg vizes lúgoldattal reagáltatjuk szobahőmérsékleten néhány óráan keresztül.

A kapott vegyületeket, ahol Z jelentése $-NH_2$ csoport, kiindulási anyagként használhatjuk több más (I) általános képletű vegyület előállításánál, melyekben Z jelentése szubsztituált aminocsoport vagy heterociklusos csoport. Azokat a vegyületeket, ahol Z jelentése NR^3R^4 , melyen belül R^3 jelentése hidrogénatom és R^4 jelentése heterociklusos csoport, SO_2 -alkil-csoport vagy SO_2 -heterociklusos csoport, egyszerűen előállíthatjuk azokból az (I) általános képletű vegyületekből, ahol Z jelentése $-NH_2$ csoport, oly mó-

don, hogy a megfelelő, halogénnel szubsztituált heterociklusos vegyülettel, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-halogeniddel vagy heterociklusos-szulfonil-halogeniddel reagáltatjuk azokat.

Bizonyos esetekben az a vegyület, ahol Z jelentése NR^3R^4 , melyen belül R^3 hidrogénatom és R^4 egy heterociklusos csoport, két lépésben is előállítható az aminból is, ahol Z jelentése $-NH_2$ csoport. Így például, dimetil-N-ciano-imido-ditio-karbonáttal reagáltatva, 3-ciano-2-metil-1-izotioureátot kapunk, amit tovább reagáltathatunk hidrazin-hidráttal, a megfelelő (I) általános képletű vegyülethez jutva, ahol R^4 jelentése 3-amino-1,2,4-triazol-5-il-csoport. Az (I) általános képletű amint, ahol Z jelentése $-NH_2$ csoport tio-foszgénnel, majd ezt követően ammóniával és etil-bróm-acetáttal reagáltatva, olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^4 jelentése 4,5-dihidro-4-oxo-2-tiazolil-csoport.

Azokat a vegyületeket, ahol Z jelentése heterociklusos csoport vagy NR^3R^4 csoport, melyen belül R^4 egy heterociklusos csoport, $-SO_2$ -heterociklusos csoport, további szokásos átalakításoknak is alávetethetjük, hogy ezáltal különféle szubsztituenseket vigyünk a heterociklusos gyűrűre. Így például, a vegyületet, ahol Z jelentése 1-piperazinil-csoport metil-izotiocianáttal reagáltatva, a megfelelő vegyületet nyerjük, ahol Z jelentése 4-(N-metil-karbamoil)-1-piperazinil-csoport.

Mindezek az átalakítások ismertek és használatosak, a reagensek és reakciókörülmények szintén.

b) Egy alternatív eljárásban azokat a vegyületeket, ahol X jelentése 1,3,4-tia-diazol-2,5-ildén-csoport egy (IV) általános képletű — ahol R , R^1 , R^2 , n , m és Z jelentése az előzőekben meghatározott — vegyületből állítjuk elő. A gyűrűzárást kénatomot leadó ágens, célszerűen p -metoxi-fenil-tiono-foszfinnel (Lawesson-féle reagens) végezzük, az (I) általános képletű vegyületet nyerve, ahol X jelentése 5-helyzetben szubsztituált 1,3,4-tia-diazol-2-il-csoport.

A reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a reagenst szobahőmérsékleten hozzáadjuk a (IV) általános képletű vegyület közömbös oldószerben (pl. acetónitril) készült oldatához. Egy-két nap elteltével az oldószeret eltávolítjuk, a terméket kinyerjük és — ha szükséges — tisztítjuk.

A (IV) kiindulási vegyületet a megfelelő 2-karboxi-alkoxi-metil-dihidropiridinnek a kívánt módon szubsztituált, $Z-(CH_2)_m-CONHNH_2$ képletű hidrazinnal történő reagáltatásával állítjuk elő. Ezt könnyen elvégezhetjük szobahőmérsékleten, szerves oldószerben, valamelyik szokásos diimid-kondenzálószerrel.

c) Azokat a vegyületeket, ahol X jelentése 4-helyzetben szubsztituált tiazol-2-il-csoport,

előállíthatjuk egy (V) általános képletű és egy (VI) általános képletű vegyület reagáltatásával, ahol a képletekben R , R^1 , R^2 , n és m jelentése az előzőekben meghatározott, és bármelyik aminocsoport adott esetben védett valamilyen szelektíven eltávolítható védőcsoporttal. E folyamatban előnyös védőcsoport a ftálimidocsoport.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek közötti reakciót általában úgy végezzük, hogy a többé-kevésbé ekvimoláris arányban álló reakciópartnereket a reakció szempontjából közömbös oldószerben, például etanolban oldva melegítjük. Ilyen körülmények között általában 3-6 óra reakcióidő elegendő. A kívánt terméket kinyerjük, és — ha szükséges — tisztítjuk az ismert módszerek valamelyikével. Abban az esetben, ha Z jelentése védett aminocsoport, a végtermékhez, ahol Z jelentése $-NH_2$ csoport, a védőcsoport eltávolításával jutunk. Így tehát abban az esetben, ha Z jelentése ftálimidocsoport, például vizes metil-amminnal reagáltatva juthatunk a vegyülethez, ahol Z jelentése $-NH_2$.

d) Előállíthatjuk továbbá az (I) általános képletű vegyületeket a Hantzsch szintézissel is, az 1. ábra reakcióvázlata szerint.

A VIII ketoésztert és az aldehidet alkalmas szerves oldószerben, például 1-4 szénatomszámú alkanolban (etanol, stb.) forraljuk kb. 15 percig visszafolyatós hűtő alatt, majd hozzáadjuk az amino-krotonátot (VII). Más változatban eljárhatunk úgy is, hogy az amino-krotonátot (VII), a ketoésztert (VIII) és az aldehidet együtt melegítjük az oldószerben. Előnyös, ha az oldat semlegesítése céljából kevés kis szénatomszámú alkánsavat, például ecetsavat adunk hozzá. Az oldatot azután 60–130°C hőmérsékleten melegítjük, előnyösen visszafolyatós hűtő alatt, amíg a reakció teljes nem lesz, ehhez általában 24 óra vagy ennél rövidebb idő kell. Az (I) általános képletű terméket a szokásos eljárások valamelyikével — megosztatás, átkristályosítás vagy kromatografálás — kinyerjük.

A ketoészterek (VIII) vagy ismert vegyületek, vagy az irodalmi analógiák alapján előállíthatók.

Az amino-krotonátok (VII) és az aldehidek ugyancsak vagy ismert vegyületek, vagy az irodalomból ismert eljárásokkal előállíthatók.

A vegyületek kalciumszállítást gátló hatását in vitro vizsgálhatjuk izolált szívműködésű készítményen. A vizsgálatokat egy spirálisan kivágott patkány aorta csikon végezzük, melynek egyik végét rögzítjük, a másikat pedig egy erőátvivő készülékhez kapcsoljuk. A szövet olyan fiziológiás sóoldatba merül, ami 45 millimól koncentrációban káliumionot tartalmaz, kalciumot nem. A fürdőbe pipettával kalcium-klorid oldatot adunk, amíg a kalciumion koncentráció el nem éri a 2 millimól koncentrációt. Feljegyezzük a szövet-

preparátum összehúzódása okozta tenzióváltozást. Ezután a fürdőt friss sóoldattal cseréljük ki, és 45 perc elmúltával megismételjük a vizsgálatot a vizsgálandó vegyület jelenlétében. Meghatározzuk a vegyületnek azt a koncentrációját, ami a válasz 50%-os csökkenését eredményezi.

A vegyületek antihipertenzív hatását spon-tán hipertenzív patkányok vagy renálisan hipertenzív kutyák vérnyomás-csökkenésén mérjük a vizsgálandó vegyületek szájon keresztül történő beadása után.

Ember esetében a szívbjaj és magasvérnyomás kezelésére vagy megelőzésére egy átlagos (70 kg) felnőttek, szájon keresztül adagolás esetében, általában 2-100 mg a napi adagja. Egy-egy tabletta vagy kapszula 1-10 mg aktív hatóanyagot tartalmaz a gyógyászati szempontból alkalmazható vivőanyagokban vagy hordozókban. Intravénás adagolásnál egyszeri dózis általában 1-10 mg hatóanyagot kell tartalmazzon. A gyakorlatban az orvos határozza meg azt a kívánt tényleges dózist, amit a beteg kora, súlya és a kezelésre adott reagálása határoz meg. A fenti dózisokat mint tájékoztató példákat adtuk meg, ez egyenként természetesen magasabb vagy alacsonyabb lehet, és nem korlátozza a találmány oltalmi körét.

Humán alkalmazásnál az (I) általános képletű vegyületet beadhatjuk önmagában is, de általában gyógyszerészeti kísérőanyagokkal elkeverve használjuk. A kísérőanyagokkal a beadás módja és a gyógyszerészeti gyakorlat határozza meg. Így például szájon keresztül történő adagolásnál a tabletta különböző kísérőanyagokat — keményítő, laktóz, stb. — tartalmaz, a kapszulákban a hatóanyag lehet egymaga vagy kísérőanyagokkal elkeverve, de használhatunk ízesítő és színező anyagokat tartalmazó elixíreket vagy szuszpenziókat is. A hatóanyagot parenterálisan is befecskendezhetjük, intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután.

A parenterális bevitelhez legjobban steril vizes oldatot használni, ami más anyagokat is tartalmazhat, például az izotóniát biztosító sókat vagy glükózt.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászati szempontból alkalmazható savaddíciós sóit gyógyszerkészítmények előállítására alkalmazhatjuk.

Az elmondottak részletesebb szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető jellegűek, és a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

1-2. példa

Az 5-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-2-[2-(N-trifluor-acetil-amino)-etil]-tetrazol és az 5-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-

-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil]-1-[2-(N-trifluor-acetil-amino)-etil]-tetrazol előállításához 0,95 g 5-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil]-tetrazolból, 1,10 g 1-bróm-2-(N-trifluor-acetil-amino)-etánból és 0,69 g kálium-karbonátból álló reakciókeveréket 30 ml acetonitrilben forralunk visszafolyatós hűtő alatt 24 órán keresztül, majd a keveréket szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A kapott olajos maradék a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatok szerint két terméket tartalmaz. A keveréket 12 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként diklór-metán/etil-acetát rendszert használva, melyben az etil-acetát arányát 0-tól 50 térfogat-százalékig emeljük. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk és az olajos maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. A kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, dietil-éterrel mosuk és szárítjuk.

1) 0,45 g 2-izomert kapunk a kevésbé poláris termékként.
Op.: 123–125°C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{26}ClF_3N_6O_6$ képlet alapján:

mért: C: 48,92, H: 4,57, N: 14,21%;

számított: C: 49,11, H: 4,46; N: 14,31%.

2) 179 mg 1-izomert kapunk a polárisabb termékként.

Op.: 155–156°C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{26}ClF_3N_6O_6$ képlet alapján:

mért: C: 49,56, H: 4,54, N: 14,16%;

számított: C: 49,11, H: 4,46, N: 14,31%.

3-18. példa

Az alábbi vegyületeket az 1. és 2. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő az 5-[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil]-tetrazolból és a megfelelő alkilezőszerből kálium-karbonát jelenlétében. Mindegyik reakciónál megkapjuk az 1- és 2-izomert [(IX) és (X) általános képletű vegyületek], melyeket az 1-2. példában ismertetett kromatográfiás eljárással választunk el egymástól.

I. T Á B L Á Z A T

Példa	$-(CH_2)_m-Z$	izomer	Op. (°C)	Elemanalízis, % (számított érték zárójelben)		
				C	H	N
3	$-CH_2CH_2NHCOCF_3$	2	175–177	46,51 (46,39)	4,14 4,06	13,69 13,53
4	$-CH_2CH_2NHCOCF_3$	1	176–178	46,57 (46,39)	4,23 4,06	13,41 13,53
5	$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$	2	151–154	52,29 (52,08)	5,62 5,46	15,25 15,19
6	$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$	1	157–159	52,09 (52,08)	5,52 5,46	15,07 15,19
7	(XI) képletű csoport	2	101–103	52,35 (52,44)	5,49 5,42	13,86 14,11
8	(XI) képletű csoport	1	192–194	52,28 (52,44)	5,41 5,42	13,61 14,11
9	(XII) képletű csoport	2	112–114 (bomlik)	53,03 (52,87)	4,61 4,44	19,83 20,55
10	(XII) képletű csoport	1	121–125 (bomlik)	53,42 (53,50)	4,79 4,74	19,75 19,82
11	(XIII) képletű csoport	2	145–147	54,59 (54,46)	4,63 4,57	14,73 14,66
12	(XIII) képletű csoport	1	114–115	54,21 (54,46)	4,67 4,57	15,01 14,66
13	$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	2	117–119	52,60 (52,91)	5,59 5,64	14,81 14,81
14	$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	1	176–178	52,65 (52,91)	5,69 5,64	14,76 14,81
15	(XIV) képletű csoport	2	80	50,90 (51,24)	4,69 4,45	16,67 17,44
16	(XIV) képletű csoport	1	85–90	50,88 (51,24)	4,49 4,45	17,69 17,44

I. T Á B L Á Z A T
(folytatás)

Példa	$-(CH_2)_m-Z$	izomer	Op. (°C)	Elemanalízis, % (számított érték záró- jelben)			
				C	H	N	
17	(XV) képletű csoport	2	110-111	47,47 (47,45)	4,63 4,80	13,88 13,84	(2)
18	(XV) képletű csoport	1	160-162	48,47 (48,70)	4,86 4,63	13,92 14,20	

(1) termék 0,25 mól diizopropil-éterrel kristályosodik

(2) termék monohidrát állapotban van.

19. példa

A 2-(2-amino-etil)-5-{{4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il}-metoxi-metil}-tetrazol előállításához 2 ml 1M vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk 0,41 g 5-{{4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il}-metoxi-metil}-2-{{2-(N-trifluor-acetil-amino)-etil}-tetrazol 15 ml dioxánban készült oldatához, az oldatot 3 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, majd bepároljuk. A bepárlási maradékot etil-acetát és víz között megosztjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A nyert olajos maradékot dietil-éterben eldörzsöljük,

a szilárd anyagot összegyűjtjük, dietil-éterrel mossuk, szárítjuk, 173 mg kívánt terméket nyerve.

Op.: 126–127°C.

25 Elemanalízis a $C_{22}H_{27}ClN_6O_5$ képlet alapján:
mért: C: 52,92, H: 5,63, N: 17,09%;
számított: C: 53,04, H: 4,47, N: 17,19%.

20–24. példák

30 A példákban szereplő vegyületeket a 19. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő a megfelelő N-trifluor-acetil vegyületet 1M vizes nátrium-hidroxid-oldattal reagáltatva. A reakcióban a (XVI) és (XVII) általános képletű 1-, illetve 2-izomert egyaránt megkapjuk.

II. T Á B L Á Z A T

Példa	$-(CH_2)_m-Z$	R^{40}	izomer	a termék állapota	Op. (°C)	Elemanalízis, % (számított érték zá- rójelben)		
						C	H	N
20	$-CH_2CH_2NH_2$	H	1	szabad bázis	-	Nedvszívó; NMR spektrum alapján azonosítva ^(a)		
21	$-CH_2CH_2NH_2$	Cl	2	szabad bázis	109-110	49,97 (50,29)	4,97 4,95	16,06 16,00
22	$-CH_2CH_2NH_2$	Cl	1	szabad bázis	70-75 (bomlik)	49,80 (50,29)	4,89 4,95	15,64 16,00
23	(XVIII) képletű csoport	Cl	2	hidrát	103-105	50,80 (50,98)	5,37 5,71	16,09 16,01
24	(XVIII) képletű csoport	Cl	1	hemihid- rát	174-176	51,79 (51,74)	5,60 5,64	15,90 16,23

(a) δ (CDCl₃) = 7,59 (1H, s), 7,40 (1H, dd, J=8 és 2Hz), 7,25 (1H, dd, J=8 és 2Hz), 7,17 (1H, dt, J=8 és 2Hz), 7,07 (1H, dt, J=8 és 2Hz), 5,41 (1H, s), 5,00 (2H, s), 4,92 (2H, AB rendszer, J=15Hz), 4,48 (2H, t, J=7Hz), 4,05 (2H, dq, J=7 és 2Hz), 3,63 (3H, s), 3,20 - 3,38 (2H, m), 2,34 (3H, s), 1,55 - 1,80 (2H, széles s, D₂O-val lecserélhető), és 1,22 (3H, t, J=7Hz).

25. példa

Az 5-{{4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbo-
nil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiri-
din-2-il}-metoxi-metil}-2-{{2-[4-(N-metil-
karbamoi)-1-piperazinil]-etil}-tetrazol elő-

állításához 321 mg 5-{{4-(2,3-diklór-fenil)-
3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-
1,4-dihidropiridin-2-il}-metoxi-metil}-2-{{1-
piperazinil}-etil}-tetrazol, és 0,5 ml metil-
izocianát 10 ml diklór-metánban készült

oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percen keresztül, majd bepároljuk. Az olajos maradékot dietil-éterben eldörzsöljük, a kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, dietil-éterrel mossuk, szárítjuk 389 mg kívánt vegyületet nyerve hemihidráat alakjában.

Op.: 112—114°C.

Elemanalízis a $C_{26}H_{33}Cl_2N_7O_5 \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

mért: C: 50,78, H: 5,59, N: 16,89%;

számított: C: 50,91, H: 5,60, N: 16,96%.

26. példa

Az 5-[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-1-[2-(4-(N-metil-karbamoil)-1-piperazinil)-etil]-tetrazolt a 25. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként 5-[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-1-[2-(1-piperazinil)-etil]-tetrazolt használva. A kívánt vegyületet hemihidráat alakjában kapjuk meg.

Op.: 95—96°C.

Elemanalízis a $C_{26}H_{33}Cl_2N_7O_5 \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

mért: C: 51,19, H: 5,81, N: 16,60%;

számított: C: 50,91, H: 5,60, N: 16,96%.

27. példa

A 2-[2-[(3-amino-1,2,4-triazol-5-il)-amino]-etil]-5-[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-tetrazolt az alábbi két reakciólépésen keresztül állítjuk elő.

A) 1,04 g 2-(2-amino-etil)-5-[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-tetrazol és 0,30 g dimetil-N-ciano-imido-ditio-karbonát 10 ml propán-2-olban készült oldatát visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 16 órán keresztül, majd bepároljuk. Az olajos maradékot kevés metanolt tartalmazó hexánban eldörzsöljük, a kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, hexánnal mossuk, szárítjuk, 0,75 g 5-[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-2-[2-(3-ciano-2-metil-1-izotioureido)-etil]-tetrazolt nyerve.

Op.: 78—80°C.

Elemanalízis a $C_{25}H_{28}Cl_2N_8O_5S$ képlet alapján:

mért: C: 48,53, H: 4,93, N: 17,60%;

számított: C: 48,23, H: 4,34, N: 18,00%.

B) 0,72 g A) lépésnél kapott termék és 0,20 g hidrazin-hidráat 15 ml etanolban készült oldatát visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 2 órán keresztül, majd bepároljuk. A maradékot toluolban felvesszük és bepároljuk, és ezt még egyszer megismételjük. A kapott olajos bepárlási maradékot dietil-éter/hexán elegyében eldörzsöljük, a szilárd anyagot összegyűjtjük, kétszer toluolból átkristályosítjuk és szárítjuk, 138 mg kívánt végtermékhez jutva.

Op.: 85°C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{28}Cl_2N_{10}O_5$ képlet alapján:

mért: C: 47,99, H: 4,92, N: 22,50%;

számított: C: 47,44, H: 4,61, N: 23,06%.

28. példa

Az 1-[2-[(3-amino-1,2,4-triazol-5-il)-amino]-etil]-5-[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-tetrazolt a 27. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő kiindulási anyagként 1-(2-amino-etil)-5-[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-tetrazolt használva. A terméket hemihidráat alakjában kapjuk meg.

Op.: 70°C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{27}Cl_2N_{10}O_5 \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

mért: C: 46,86, H: 5,15, N: 22,12%;

számított: C: 46,75, H: 4,71, N: 22,72%.

29. példa

Az 5-[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-2-[2-[6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil-amino]-etil]-tetrazol előállításához 0,52 g 2-(2-amino-etil)-5-[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-tetrazol, 0,5 ml trietil-amin és 0,16 g 4,6-diklór-pirimidin 20 ml etanolban készült oldatát visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 23 órán keresztül, majd bepároljuk. A maradékot 8 g szilikagélén kromatografálva tisztítjuk; az eluens diklór-metán/etil-acetát elegye, melyben az etil-acetát arányát 0-tól 100 térfogatszázalékig növeljük. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk, 0,51 g 2-[6-(4-klor-4-pirimidinil)-amino]-etil]-5-[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-tetrazolt kapva színtelen hab alakjában. E nyerstermék 3 ml morfolinben készült oldatát gőzfürdőben melegítjük 90 percen keresztül, majd 2M sósav és diklór-metán között megoszlatjuk. A savas fázist diklór-metánnal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel és 10%-os vizes nátrium-karbonát oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 10 g szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluensként kezdetben diklór-metán/etil-acetát elegyét használjuk, melyben az etil-acetát arányát 0-tól 50 térfogatszázalékra emeljük, majd 0-tól 5 térfogatszázalékig növelt metanol tartalmú diklór-metánt. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Az olajos maradékot dietil-éterben eldörzsöljük, a kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, dietil-éterrel mossuk és szárítjuk, 0,51 g kívánt végterméket kapva.

Op.: 160—162°C.

Elemanalízis a $C_{30}H_{35}Cl_2N_6O_6$ képlet alapján:

mért: C: 52,24, H: 5,20, N: 18,24%;

számított: C: 52,33, H: 5,09, N: 18,31%.

30. példa

Az 5-([4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil)-1-[2-[6-(4-morfolinil)-pirimidinil-amino]-etil]-tetrazolt a 29. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő kiindulási anyagként 1-(2-amino-etil)-5-([4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil)-tetrazolt használva.

A terméket dihidrát alakjában kapjuk meg. Op.: 179—181°C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{30}H_{35}Cl_2N_9O_6 \cdot 2H_2O$ képlet alapján:

mért: C: 49,56, H: 5,29, N: 17,11%;
számított: C: 49,70, H: 5,39, N: 17,40%.

31. példa

Az 5-([4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil)-2-[2-[(4,5-dihidro-4-oxo-(4H)-tiazol-2-il)-amino]-etil]-tetrazol előállításához 138 mg tiofoszfént adunk 0,52 g 2-(2-amino-etil)-5-([4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil)-tetrazolból és 390 mg kálium-karbonáthból álló, 10 ml víz és 20 ml diklór-metán elegyében készült, gyorsan kevertetett reakciókeverékhez. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 16 órán keresztül, leszűrjük és a szűrletet 2M sósavval és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 10 ml telített etanol ammóniában oldjuk, az oldatot visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 3 órán keresztül, majd bepároljuk. A maradékot 10 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán/metanol elegyét használva, melyben a metanol arányát 0-tól 5 térfogatszázalékig emeljük. A megfelelő frakciókat egyszerűsítjük és bepároljuk. A maradékot hexánban eldörzsöljük, a kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, etil-acetátból átkristályosítjuk és szárítjuk, 54 mg kívánt vegyülethez jutva. Op.: 80—82°C.

Elemanalízis a $C_{25}H_{27}Cl_2N_7O_6S$ képlet alapján:

mért: C: 47,90, H: 4,32, N: 15,02%;
számított: C: 48,07, H: 4,33, N: 15,71%.

32. példa

Az 5-([4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil)-2-(2-metil-amino-etil)-tetrazol előállításához 0,33 g 2-(2-amino-etil)-5-([4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil)-tetrazol, 65 mg trietil-amin és 71 mg metánszulfonil-klorid 15 ml diklór-metánban készült oldatát visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 2 órán keresztül, majd bepároljuk. A maradékot 6 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán/metanol elegyét használva, melyben a metanol arányát 0-tól 1 térfogat-

8

százalékig növeljük. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A kapott szilárd anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk, és megszáritva, 111 mg kívánt vegyületet nyerünk hidrátként.

Op.: 245—247°C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{28}Cl_2N_6O_7S \cdot H_2O$ képlet alapján:

mért: C: 46,23, H: 5,02, N: 13,82%;

számított: C: 46,26, H: 5,19, N: 14,08%.

33. példa

Az 5-([4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil)-2-[2-(kinolin-8-szulfonil-amino)-etil]-tetrazolt a 32. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő, de a metánszulfonil-klorid helyett kinolin-8-szulfonil-kloridot használunk.

Op.: 98—100°C.

Elemanalízis a $C_{31}H_{31}Cl_2N_7O_7S$ képlet alapján:

mért: C: 52,28, H: 4,73, N: 13,41%;

számított: C: 51,95, H: 4,33, N: 13,69%.

34. példa

Az 5-([4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil)-2-[2-[5-(4-morfolinil-szulfonil)-2-piridinil-amino]-etil]-tetrazol előállításához 0,33 g 2-(2-amino-etil)-5-([4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil)-tetrazol, 145 mg 2-klór-5-(4-morfolinil-szulfonil)-piridin és 65 mg trietil-amin 15 ml diklór-metánban készült oldatát visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 2 órán keresztül, majd 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük és végül bepároljuk. A maradékot 6 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán/metanol elegyét használva, melyben a metanol arányát 0-tól 5 térfogatszázalékig emeljük. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk, 84 mg kívánt vegyületet nyerve.

Op.: 112—114°C.

Elemanalízis a $C_{31}H_{36}Cl_2N_8O_8S$ képlet alapján:

mért: C: 56,32, H: 5,90, N: 10,45%;

számított: C: 56,13, H: 5,80, N: 10,48%.

35. példa

A 2-([4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil)-5-dimetil-amino-metil-1,3,4-tiadiazol előállításához 0,26 g 1-<2-([4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi)-acetil>-2-(2-dimetil-amino-acetil)-hidrazinból, 0,22 g Lawesson-reagensből és 10 ml acetónitrilből álló reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán keresztül, majd bepároljuk. A maradékot 8 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán/metanol

65

elegyet használva, melyben a metanol arányát 0-tól 10 térfogatszázalékig emeljük. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk, és a maradékot metanolból átkristályosítjuk, 49 mg kívánt terméket kapunk hemihidrát alakjában.

Op.: 168–170°C.

Elemanalízis a $C_{29}H_{29}ClN_4O_5S \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

mért: C: 54,36, H: 5,61, N: 10,59%;
számított: C: 54,39, H: 5,66, N: 10,57%.

36–40. példa

A III. táblázatban felsorolt (XIX) általános képletű vegyületeket a 35. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő a megfelelő diacil-hidrazinból és a Lawesson-reagensből.

III. T Á B L Á Z A T

Példa	R ¹⁰	-(CH ₂) _m -Z	a vegyület állapota	Op. (°C)	Elemanalízis, % (számított értékek zárójelben)		
					C	H	N
36	H	(XX) képletű csoport	szabad bázis	134–136	55,41 (55,47)	5,60 (5,51)	10,00 (9,96)
37	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	szabad bázis	115–116	56,32 (56,13)	5,90 (5,80)	10,45 (10,48)
38	Cl	(XX) képletű csoport	szabad bázis	175–176	52,08 (52,08)	5,22 (5,34)	9,05 (9,35)
39	Cl	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	hemihidrát	160–161	51,66 (51,72)	5,26 (5,68)	9,81 (9,65)
40	Cl	(XXI) képlet csoport	hemihidrát	92–93	54,61 (54,71)	4,69 (4,26)	8,06 (8,23)

41. példa

A 4-(2-amino-etil)-2-[[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil]-tiazol előállítását az alábbi reakciólépéseken keresztül végezzük:

A) 50 ml etanolban 2,19 g 2-[[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi]-tio-acetamidot és 1,48 g 1-bróm-4-ftálimido-2-butanont melegítünk visszafolyatós hűtő alatt 4 órán keresztül, majd az oldószert elpárologjuk. A maradékot éter/hexán elegyében eldörzsöljük, a kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, metanolból átkristályosítjuk és szárítjuk, 1,73 g 2-[[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil]-4-(2-ftálimido-etil)-tiazolt nyerve hemihidrátként.

Op.: 156–157°C.

Elemanalízis a $C_{32}H_{29}ClN_3O_5S \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

mért: C: 59,71, H: 5,06, N: 6,31%;

számított: C: 59,58, H: 4,80, N: 6,51%.

B) Az A) reakciólépés termékéből 1,60 g-ot oldunk 60 ml 25%-os vizes metil-aminban, és az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük 16 órán keresztül, majd bepároljuk. A maradékot megoszlatjuk etil-acetát és 10%-os vizes nátrium-karbonát oldat között, a szerves fázist telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot dietil-éterben oldjuk, az oldatot sósav éteres oldatának feleslegével reagáltatjuk. A kicsapódó olajat dietil-éterben eldörzsöljük, a kapott szilárd anyagot

összegyűjtjük, dietil-éterrel mossuk és szárítjuk, 0,92 g kívánt vegyületet nyerve dihidroklorid monohidrát alakjában.

Op.: 168–170°C.

55 Elemanalízis a $C_{24}H_{28}ClN_3O_5S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:

mért: C: 48,38, H: 5,95, N: 7,00%

számított: C: 48,28, H: 5,36, N: 7,04%.

40 42. példa

A 4-(2-amino-etil)-2-[[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil]-tiazolt a 41. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként 2-[[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi]-tio-acetamidot használva. A terméket hidroklorid monohidrát alakjában kapjuk meg.

Op.: 110–112°C.

50 Elemanalízis a $C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:

mért: C: 48,44; H: 4,99, N: 7,15%;

számított: C: 48,44, H: 5,04, N: 7,00%.

55 43. példa

Az 5-(2-amino-etil)-2-[[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil]-1,3,4-tiadiazolt a 41. példa B) reakciólépése szerint állítjuk elő, de kiindulási anyagként 2-[[4-(2,3-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil]-5-(2-ftálimido-etil)-1,3,4-tiadiazolt használunk.

Op.: 138–140°C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_5S$ képlet alapján:
mért: C: 50,89, H: 4,95, N: 10,22%;
számított: C: 51,02, H: 4,80, N: 10,35%.

44. példa

A 2-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-5-[(4-metil-piperazinil)-metil]-furán-oxalát előállításához 6,76 g etil-4-<[5-[(4-metil-piperazinil)-metil]-2-furil]-metoxi>-acetoacetátot, 2,81 g 2-klór-benzaldehidet és 2,30 g metil-3-amino-krotonátot feloldunk 2 ml ecetsav és 15 ml etanol elegyében, és az oldatot visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 4 órán keresztül. Az oldatot bepároljuk, és a maradékot megoszlatjuk 2M sósav és toluol között. A savas fázist nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk, és dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot 10 g szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluensként 40–60°C forrponitú petroléter/diklór-metán elegyét használva, melyben a diklór-metán arányát 50-től 100 térfogatszázalékig emeljük. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A maradékot dietil-éterben oldjuk, és az oldatot oxálsav dietil-éteres oldatának feleslegével reagáltatjuk. A nyert csapadékot összegyűjtjük, metanolból átkristályosítjuk, kinyerve a kívánt terméket.

Op.: 199–200°C (bomlik).
Elemanalízis a $C_{29}H_{36}ClN_3O_6 \cdot (CO_2H)_2$ képlet alapján:
mért: C: 53,69, H: 5,46, N: 5,69%;
számított: C: 53,60, H: 5,28, N: 5,43%.

45. példa

A 2-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-5-dimetil-amino-metil-tiofént a 44. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő kiindulási anyagként 4-(5-dimetil-amino-metil-2-tienil)-metoxi-aceto-acetátot használva az etil-4-<[5-(4-metil-piperazinil-1-il)-metil]-2-furil]-metoxi>-aceto-acetát helyett. A terméket szabad bázis alakjában kapjuk meg.

Op.: 81–83°C.

Elemanalízis a $C_{26}H_{31}ClNO_5S$ képlet alapján:
mért: C: 59,79, H: 6,01, N: 5,32%;
számított: C: 60,16, H: 6,02, N: 5,40%.

5 46. példa

A 2-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi-metil-5-(4-morfolinil-metil)-furánt a 45. példa szerint állítjuk elő kiindulási anyagul 4-[5-(4-morfolinil-metil)-2-furil]-metoxi-aceto-acetátot használva. A terméket szabad bázis alakjában kapjuk meg.

Op.: 85–87°C.

15 Elemanalízis a $C_{28}H_{33}ClN_2O_7$ képlet alapján:
mért: C: 61,33, H: 6,15, N: 5,16%;
számított: C: 61,70, H: 6,10, N: 5,14%.

47. példa

20 Az 1-<2-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi]-acetil>-2-[2-(4-morfolinil)-acetil]-hidrazin előállításához 1,69 g 2-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi]-ecetsavat, 1,62 g 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot és 0,5 ml trietil-amint oldunk 30 ml tetrahidrofuranban, az oldatot 1 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, majd 0,63 g 2-(4-morfolinil)-acetil-hidrazint adunk hozzá. A reakciókeveréket 16 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd bepároljuk. A maradékot víz és etil-acetát között megoszlatjuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot hexánban eldörzsöljük, a nyert szilárd anyagot összegyűjtjük, toluolból átkristályosítjuk és szárítjuk, 1,18 g kívánt vegyülethez jutva.

Op.: 100–105°C.

35 Elemanalízis a $C_{26}H_{33}ClN_4O_8$ képlet alapján:
mért: C: 55,33, H: 6,20, N: 9,72%;
számított: C: 55,27, H: 5,85, N: 9,92%.

45 48–51. példa

A IV. táblázatban felsorolt (XXII) általános képletű vegyületeket a 47. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő.

IV. T Á B L Á Z A T

Példa	R^{10}	$-(CH_2)_m-Z$	Op. (°C)	Elemanalízis, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
48	H	$-CH_2N(CH_3)_2$	177–178	55,07 (55,12)	6,03 5,93	10,83 10,72)
49	H	$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$	115–117	Spektrumadatok alapján		
50	Cl	(XX) képletű csoport	105–106	52,58 (52,09)	5,61 5,34	8,77 9,35)
51	Cl	$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$	173–175	52,58 (52,54)	5,66 5,60	10,02 9,81)

52. példa

Az 1-<2-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi>-acetil>-2-(3-ftálimido-propionil)-hidrazin előállításához 4,70 g 2-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi>-acetil-hidrazint, 2,40 g 3-ftálimido-propionil-kloridot és 1,38 g kálium-karbonátot 80 ml diklór-metánban melegítünk visszafolyatós hűtő alatt 24 órán keresztül, majd a reakciókeveréket bepároljuk. A maradékot etil-acetát és 10%-os vizes nátrium-karbonát oldat között oszlatjuk meg, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 30 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk eluensként először hexán/diklór-metán elegyét használva, melyben a diklór-metán arányát 70-ről 100 térfogatszázalékra növeljük, majd diklór-metán/metanol elegyével eluálunk tovább, melyben a metanol arányát 0-ról 2 térfogatszázalékra emeljük. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A maradékot dietil-éter/hexán elegyében eldörzsöljük, a kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, dietil-éterrel mossuk és szárítjuk, 2,70 g kívánt vegyületet nyerve, amit közvetlenül használunk fel a 40 példában leírt eljárásnál.

53. példa

Az etil-4-<5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-2-furil>-metoxi>-aceto-acetát előállításakor 10,0 g 5-(4-metil-1-piperazinil)-furán-2-metanolt adunk cseppenként 4,4 g nátrium-hidrid (50%-os olajos diszperzió) 80 ml tetrahidrofuranban készült, kevertetett szuszpenziójához. A keveréket gőzfürdőben melegítjük 5 percen keresztül, szobahőmérsékletre hűtjük, és 2 óra alatt 7,8 g 4-klór-aceto-acetát 20 ml tetrahidrofuranban készült oldatát adjuk hozzá. A reakciókeveréket 16 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, etanol hozzáadásával leállítjuk a reakciót és 100 g jégre öntjük. A reakciókeverék kémhatását tömény sósavval pH = 6 értékre állítjuk be, és háromszor etil-acetáttal extrahálunk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot acetonitril és petroléter (fp: 40–60°C) között megoszlatjuk, az aceto-nitriles fázist bepároljuk, a kívánt vegyületet barna olajos anyagként megkapva. Ez az anyag az NMR spektruma alapján megfelelően tiszta és alkalmas a további reakciókban való felhasználásra.

54. példa

Az etil-4-(5-dimetil-amino-metil-2-tienil)-metoxi-aceto-acetátot az 53. példában leírtak szerint állítjuk elő, 5-dimetil-amino-metil-tiofén-2-metanolból kiindulva.

55. példa

Az etil-4-[5-(4-morfolinil-metil)-2-furil]-metoxi-aceto-acetátot az 53. példában leírtak szerint állítjuk elő, 5-(4-morfolinil)-furan-2-metanolból kiindulva.

56. példa

A 2-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi>-acetamid előállításához 25,4 g 2-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi>-ecetsavat 400 ml tetrahidrofuranban szuszpendálunk, 9,80 g karbonil-diimidazolt adunk hozzá, és a keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 2 órán keresztül. A kapott oldatot kevertetve, ammóniagázt vezetünk át rajta, amíg a reakció teljes nem lesz (vékonyrétegekromatográfiával ellenőrizzük). A reakciókeveréket bepároljuk, a maradékot etil-acetát és víz között megoszlatjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot dietil-éterben eldörzsöljük és a nyert szilárd anyagot összegyűjtjük, dietil-éter/n-hexán elegyből átkristályosítjuk, szárítjuk, 17,0 g kívánt vegyületet nyerve.

Op.: 127–128°C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{23}ClN_2O_6$ képlet alapján:
mért: C: 56,70, H: 5,42, N: 6,60%;
számított: C: 56,60, H: 5,48, N: 6,63%.

57. példa

A 2-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi>-tio-acetamid előállításához 6,8 g 2-[4-(2-klór-fenil)-3-etoxi-karbonil-5-metoxi-karbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-2-il]-metoxi>-acetamidot és 6,4 g Lawesson-reagenst 300 ml aceto-nitrilben kevertetünk 2 és fél órán keresztül szobahőmérsékleten, majd a keveréket szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 80 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán/etil-acetát elegyét használva, melyben az etil-acetát arányát 0-tól 10 térfogatszázalékig emeljük. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk és a kapott olajos maradékot dietil-éterben eldörzsöljük. A nyert szilárd anyagot összegyűjtjük, dietil-éterrel mossuk és szárítjuk 5,9 g kívánt vegyülethez jutva.

Op.: 149–150°C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{23}ClN_2O_5S$ képlet alapján:
mért: C: 54,38, H: 5,29, N: 6,37%;
számított: C: 54,74, H: 5,28, N: 6,38%.

SZABADALMI IGENYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű — ahol
R jelentése egy vagy két halogénatommal helyettesített fenilcsoport;
R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;

- n jelentése 1 vagy 2;
 m jelentése 1, 2 vagy 3;
 X jelentése egy oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot, valamint adott esetben további 1-3 nitrogénatomot tartalmazó 5- vagy 6-tagú aromás heterociklusos csoport, mely a gyűrűben levő egyik szénatomján keresztül kapcsolódik a szomszédos alkoxi-metil-csoporthoz;
 Z jelentése NR^3R^4 csoport, ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, $-\text{COCF}_3$ csoport, $-\text{SO}_2$ - (1-4 szénatomszámú)-alkil-csoport, $-\text{SO}_2$ -Het vagy Het csoport, ahol Het egy vagy két nitrogénatomot tartalmazó hattagú aromás heterociklusos* csoport, amely adott esetben két szomszédos szénatomján egy benzolgyűrűvel lehet kondenzálva, vagy dihidro-tiazolil- vagy triazolil-csoport, azzal a feltétellel, hogy a heterociklusos csoportok szénatomjukon keresztül kapcsolódhatnak, és a heterociklusos csoportok adott esetben egy amino-, morfolino-, morfolino-szulfonil- vagy oxocsoporttal lehetnek szubsztituálva, vagy jelentése piperazino-, morfolino-, ftálimido-, piridil-, imidazolil- vagy triazinilcsoport, melyek egyszeresen vagy kétszeresen amino-, fenil-amino-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkil-amino-karbonil- vagy trifluor-metil-karbonil-csoporttal lehetnek helyettesítve —
 vegyület és gyógyászati szempontból alkalmazható sói előállítására, azzal jellemezve, hogy
 a) egy (II) általános képletű — ahol R , R^1 , R^2 , n és X jelentése a tárgyi körben meghatározott, és az XH heterociklusos gyűrű a gyűrű részét képező $-\text{NH}$ csoportot tartalmaz — vegyületet egy (III) általános képletű — ahol m jelentése a fenti, hal jelentése halogénatom, Z jelentése $-\text{NR}^3\text{R}^4$ csoport, melyen belül R^3 jelentése hidrogénatom és R^4 jelentése $-\text{COCF}_3$ vagy $-\text{CO}$ -alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú — alkilezőszerrel reagáltatunk; a kapott, X jelentésében N -tartalmú heterogyűrűt — ahol a $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ csoport a heterogyűrű nitrogénatomjához kapcsolódik —, R^3 jelentésében hidrogénatomot, és R^4 jelentésében $-\text{COCF}_3$ vagy $-\text{CO}$ -alkil-csoportot tartalmazó terméket kívánt vagy szükséges esetben hidrolizáljuk, így olyan (I) általános képletű vegyülethez jutunk, ahol Z jelentése $-\text{NH}_2$ -csoport, majd kívánt esetben a kapott vegyületet egy hal-Het, hal- SO_2 -Het vagy hal- SO_2 - (1-4 szénatomszámú alkil) általános képletű — ahol hal és Het a fenti — vegyülettel reagáltatjuk, olyan (I) általános képletű vegyüle-

- tet nyerve, ahol Z jelentése $-\text{NR}^3\text{R}^4$ csoport, melyen belül R^3 jelentése hidrogénatom és R^4 jelentése Het, $-\text{SO}_2$ -Het vagy $-\text{SO}_2$ - (1-4 szénatomszámú alkil)-csoport, és X jelentése a fentiek szerinti, de nitrogénatomot kötelezően tartalmazó heteroaromás csoport, ahol a $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ csoport a heterogyűrű nitrogénatomjához kapcsolódik;
 b) egy (IV) általános képletű — ahol R , R^1 , R^2 , n , m és Z jelentése a tárgyi körben meghatározott — vegyületben gyűrűt zárunk kénatomot leadó ágens jelenlétében — célszerűen p -metoxi-fenil-tiono-foszfinnal — (I) általános képletű — ahol X jelentése 1,3,4-tia-diazol-2,5-ilidén-csoport — vegyületet nyerve; vagy
 c) egy (V) általános képletű vegyületet egy (VI) általános képletű vegyülettel — ahol a képletekben szereplő R , R^1 , n , Z és m jelentése a tárgyi körben meghatározott, és ahol bármelyik aminocsoport adott esetben szelektíven eltávolítható védőcsoporttal védett — reagáltatunk, majd az adott esetben jelenlevő védőcsoportot(ka)t eltávolítjuk, (I) általános képletű — ahol X jelentése 2,4-tiazolidén-csoport — vegyületet nyerve; vagy
 d) egy (VII), egy (VIII) általános képletű vegyületet és egy RCHO általános képletű aldehidet — ahol a képletekben szereplő R , R^1 , R^2 , n , m és X , valamint Z jelentése az előzőekben meghatározott — reagáltatunk egymással,
 és kívánt esetben a fenti eljárások bármelyikével kapott termékből gyógyászati szempontból előadható sőt képzünk.
 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű — ahol R jelentése 2-klór-fenil- vagy 2,3-diklór-fenil-csoport és R^1 , R^2 , m , n , X és Z az 1. igénypontban megadott — vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.
 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű — ahol R^1 jelentése $-\text{CH}_3$ csoport, R^2 jelentése $-\text{C}_2\text{H}_5$ csoport, n jelentése 1 és m jelentése 2, és R , X és Z az 1. igénypontban megadott — vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.
 4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képletű — ahol X jelentése tetrazolil-, tia-diazolil-, tiazolil-tienil- vagy furilcsoport, és R , R^1 , R^2 , m , n és Z az 1. igénypontban megadott — vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.
 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű — ahol Z jelentése 2-piridil-, 4-imidazolil-, morfolino-, piperazinil-, 4-trifluor-acetil-1-piperazinil- vagy 4-metil-karbamoil-1-piperazinil-csoport, és R , R^1 , R^2 , m , n és X az 1. igénypontban megadott — vegyületek előállítására,

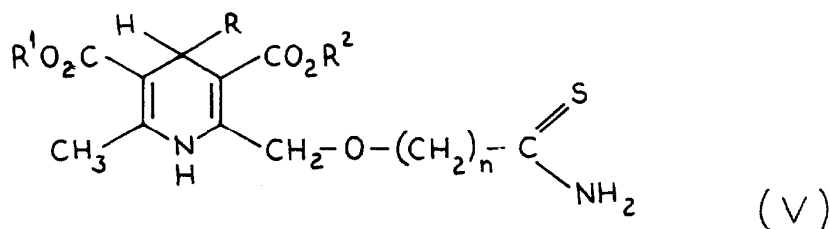
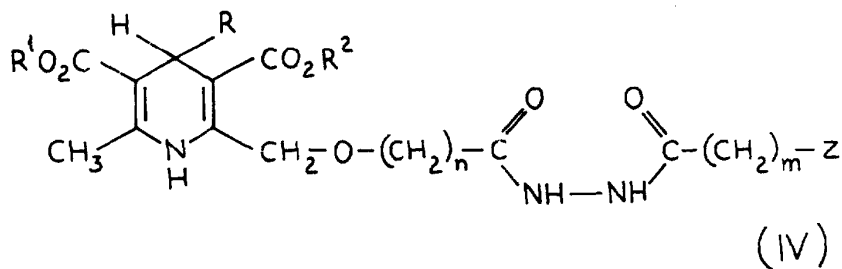
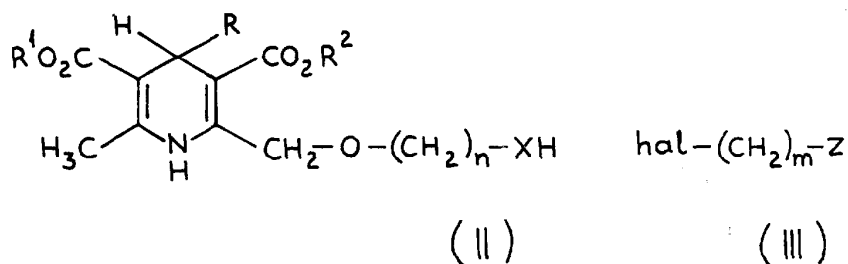
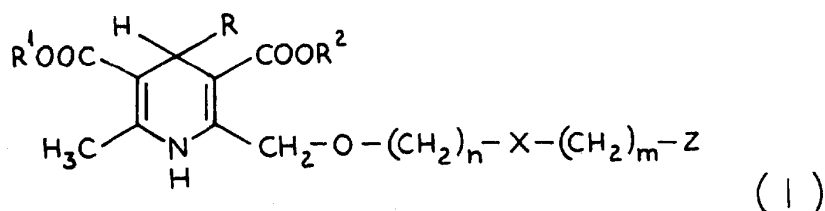
azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képletű — ahol Z jelentése $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ vagy

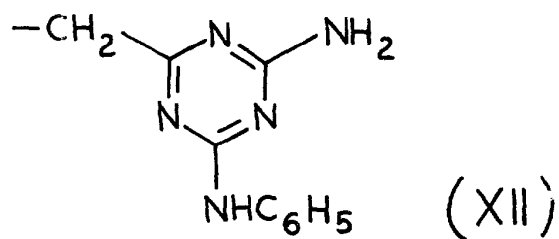
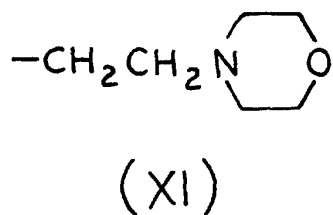
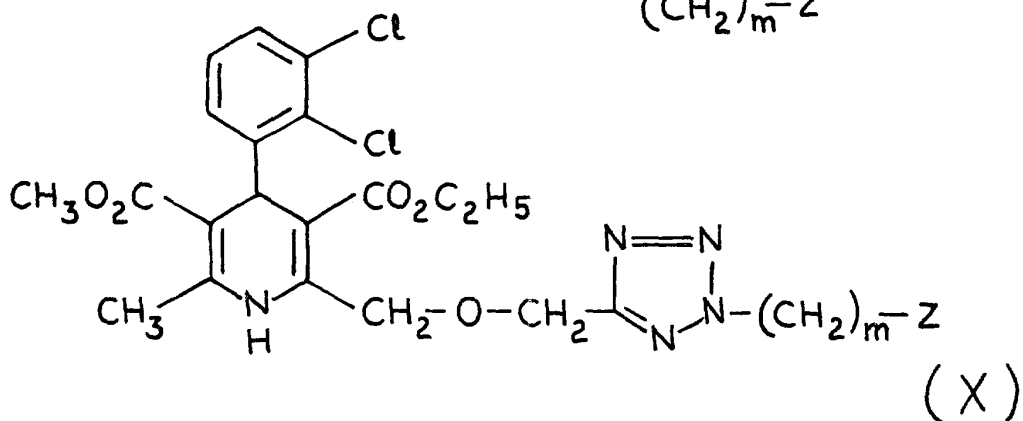
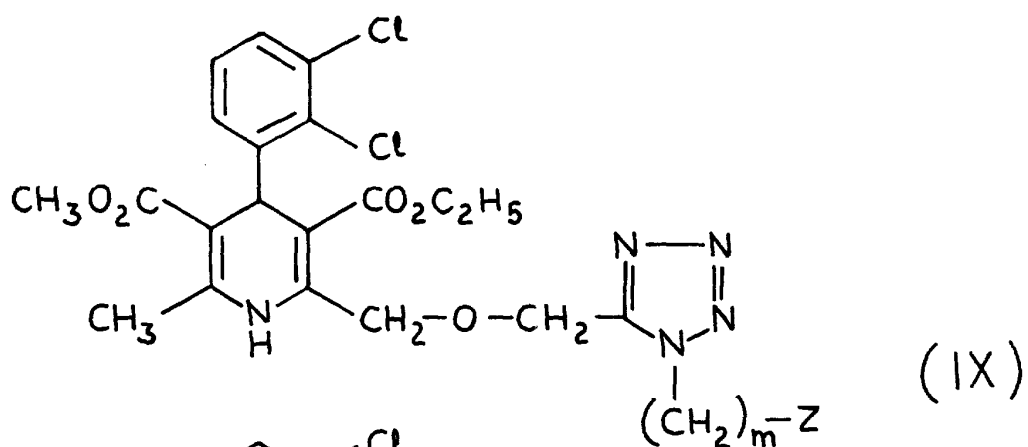
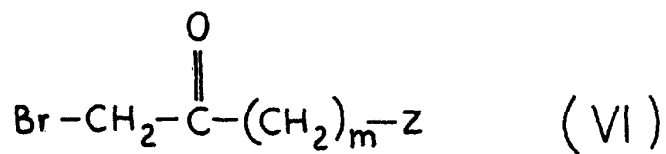
$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ csoport, és R, R^1 , R^2 , m, n és X az 1. igénypontban megadott — vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

5 lap rajz képletekkel

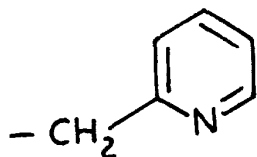
Int.Cl. C 07 D 401/12, C 07 D 401/14, C 07 D 417/12, C 07 D 417/14,
C 07 D 413/12, C 07 D 413/14, C 07 D 405/12, C 07 D 405/14,
C 07 D 409/12, C 07 D 409/14, C 07 D 211/90, A 61 K 31/44



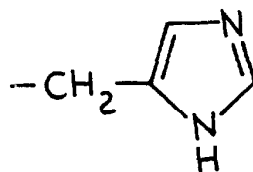
Int.Cl. C 07 D 401/12, C 07 D 401/14, C 07 D 417/12, C 07 D 417/14,
C 07 D 413/12, C 07 D 413/14, C 07 D 405/12, C 07 D 405/14
C 07 D 409/12, C 07 D 409/14, C 07 D 211/90, A 61 K 31/44



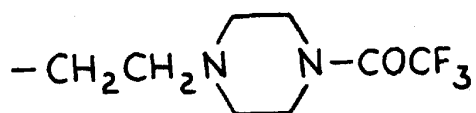
Int.Cl. C 07 D 401/12, C 07 D 401/14, C 07 D 417/12, C 07 D 417/14,
C 07 D 413/12, C 07 D 413/14, C 07 D 405/12, C 07 D 405/14,
C 07 D 409/12, C 07 D 409/14, C 07 D 211/90, A 61 K 31/44



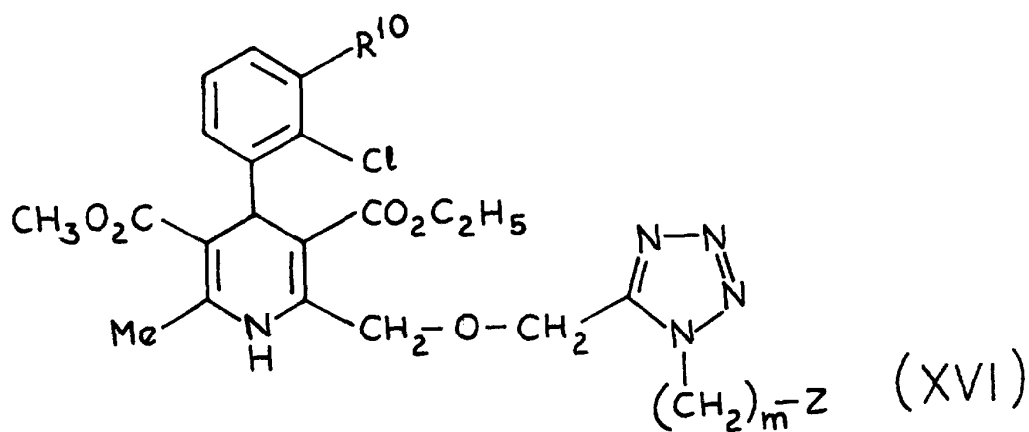
(XIII)



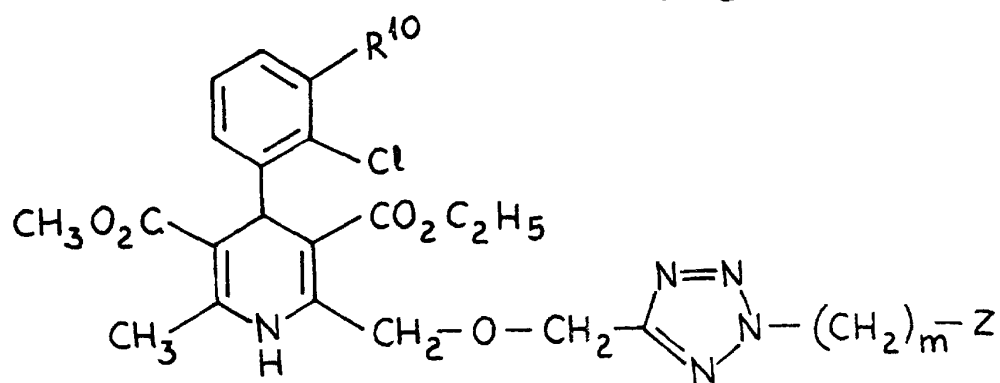
(XIV)



(XV)

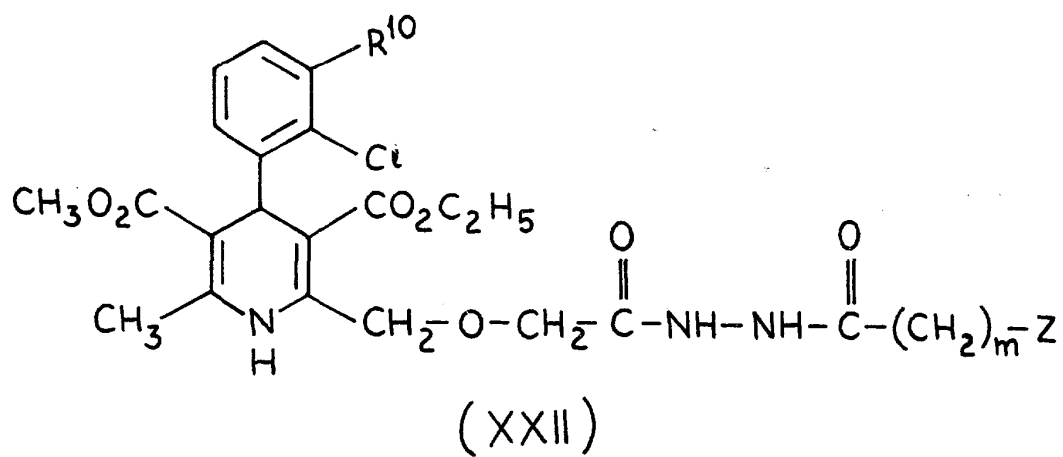
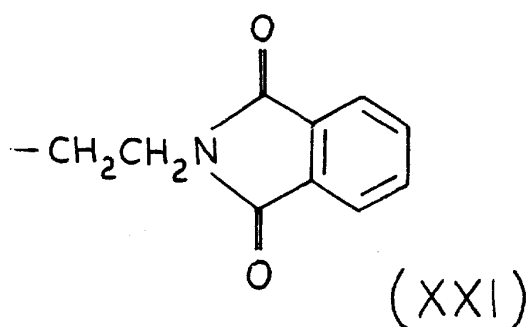
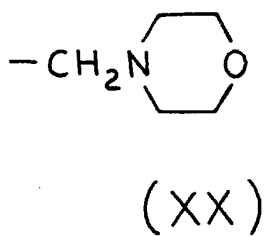
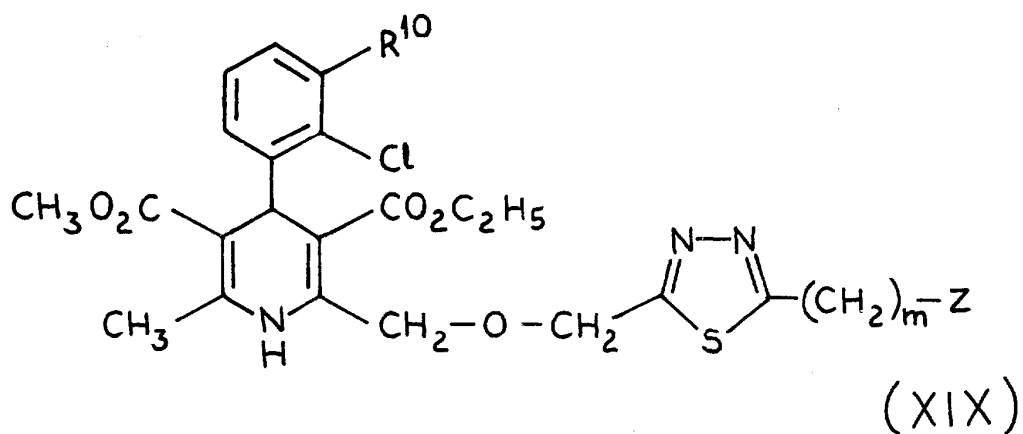
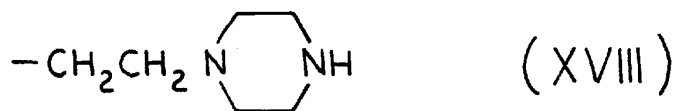


(XVI)



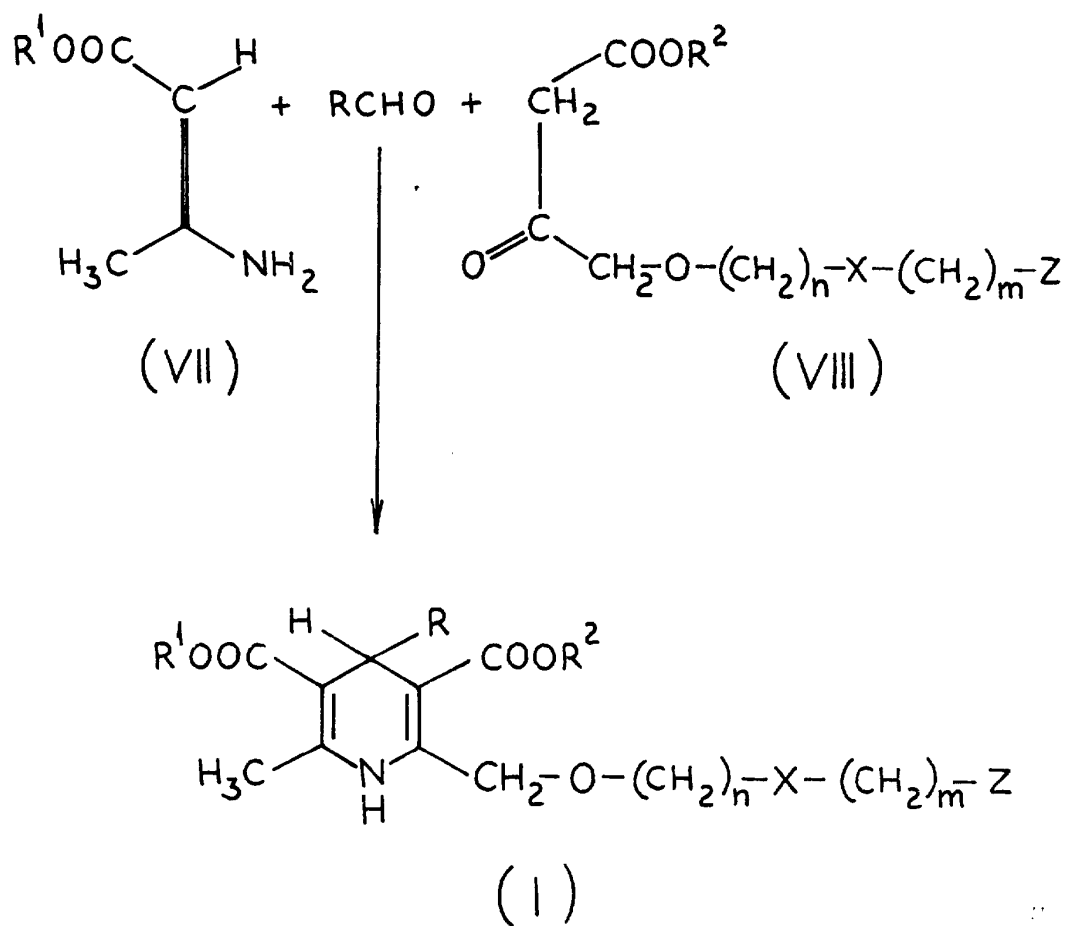
(XVII)

Int.Cl. C 07 D 401/12, C 07 D 401/14, C 07 D 417/12, C 07 D 417/14,
C 07 D 413/12, C 07 D 413/14, C 07 D 405/12, C 07 D 405/14,
C 07 D 409/12, C 07 D 409/14, C 07 D 211/90, A 61 K 31/44



Int. Cl. C 07 D 401/12, C 07 D 401/14, C 07 D 417/12, C 07 D 417/14,
C 07 D 413/12, C 07 D 413/14, C 07 D 405/12, C 07 D 405/14,
C 07 D 409/12, C 07 D 409/14, C 07 D 211/90, A 61 K 31/44

1. abra



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 7527. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod.