



H U 0 0 0 2 1 5 8 3 8 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 838 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 92 00192

(22) A bejelentés napja: 1992. 01. 21.

(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/644,157 1991. 01. 22. US

07/806,861 1991. 12. 17. US

(51) Int. Cl.⁷

C 07 C 229/16

C 07 C 225/20

C 07 F 9/38

C 07 D 243/10

C 07 D 241/38

C 07 D 271/07

C 07 C 229/30

A 61 K 31/195

(40) A közzététel napja: 1993. 03. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 06. 28.

(72) Feltalálók:

Garrison, Deanna Colette, Durham,
North Carolina (US)Kinney, William Alvin, Churchville, Pennsyl-
vania (US)

(73) Szabadalmas:

American Home Products Corp., Madison,
New Jersey (US)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

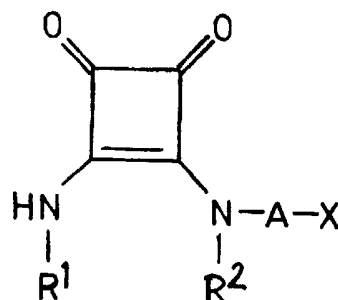
(54)

Eljárás (2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutén-1-il)-amin-származékok
és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános
képletű vegyületek – a képletbenR¹ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcso-
port vagy 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport,R² jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcso-
port, 2–6 szénatomos alkenilcsoport vagy 7–12 szén-
atomos fenil-alkil-csoport,

vagy

R¹ és R² együtt Z csoportot jelentenek, amely
–CH₂CH₂–, –CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂–
vagy –CH₂C(R⁸)(R⁹)–C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂– csoport le-
het, aholR⁶, R⁸ és R¹⁰ jelentése egymástól függetlenül hidro-
génatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy hid-
roxilcsoport, ésR⁷, R⁹ és R¹¹ jelentése egymástól függetlenül hidro-
génatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;A jelentése 1–6 szénatomos alkilénecsoport vagy
2–6 szénatomos alkenilénecsoport, ésX jelentése –CO₂R³, aholR³ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos
alkilcsoport;–P(O)(OR⁴)(OR⁵), amelybenR⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-csoport; vagy 5-
tetrazolilcsoport –és gyógyászati lag elfogadható sóik NMDA-antagonista
hatásuk következtében görcsoldó vagy neuroprotektív
szerek hatóanyagaként alkalmazhatók izgató hatású
aminosavak túlzott mértékű felszabadulásával járó be-
tegségek esetén.

(I)

HU 215 838 B

A találmány új $\{(2\text{-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il})\text{-amino}\}$ -alkil]-származékok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárásokra vonatkozik.

Az izgató hatású aminosavakról – például a glutaminsavról – kimutatták, hogy fontos neurotranszmitterek [Johnson R. L.; Koerner J. F., *J. Med. Chem.* 31, 2057 (1988)], amelyek – ha feleslegben vannak – az agyi iszkémia utáni idegkárosodáshoz vezető folyamatokban vesznek részt [Choi D. W., *Trends Neurosci* 11, 465 (1988)]. Az izgató hatású aminosavreceptorok egyik fontos képviselője az NMDA-receptor, amelyet a szelektív agonista N-metil-D-aszparaginsavval (NMDA) határoznak meg. Az endogén agonista hatását versenyegérben szelektív NMDA-receptor antagonistá 4-(3-foszfono-propil)-2-piperazinkarbonsavval (CPP) blokkolva kimutatták, hogy az iszkémiás agykárosodások megelőzhetők [Boast, C. A. és munkatársai: *Brain Research* 442, 345 (1988)]. Az NMDA okozta görcsöket is ki lehet védeni CPP-vel egérben [Lehmann J. és munkatársai *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 240, 737 (1987)]. Végül a kompetitív NMDA-antagonisták, például CPP, a vizsgálatok szerint képes kivédeni az 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin (MPTP) által indukált Parkinson-szerű szimptómákat patkányban [Turski L. és munkatársai: *Nature* 349, 414 (1991)]. Fenti okok miatt az NMDA-receptor antagonistákat epilepszia, gutaütés [Engelsen B.: *Acta. Neurol. Scand.* 74, 337 (1986)], valamint neurodegeneratív rendellenességek, például Alzheimer-kór [Maragos, W. F. és munkatársai: *Trends Neurosci.* 10, 65 (1987)], valamint Parkinson-kór kezelésére alkalmasnak tartják.

Az ismert kompetitív NMDA-receptor antagonistá hatású vegyületek egy α -amino-karbonsav és egy foszfonsav funkcionális egységéből tevődnek össze, amelyeket egymástól különféle közbeékelte molekuláris részek (továbbiakban spacer-egységek) választanak el egymástól. Egyszerű példájuk a 2-amino-5-foszfono-valerián-sav (AP5), amely telített szénláncot tartalmaz [Watkins J. C., Evans R. H., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 21, 165 (1981)]. Bonyolultabb vegyületek, amelyek szerkezeti merevséget és ezáltal hatást fokozó elemeket is tartalmaznak, például a CPP (lásd fent), a cisz-4-(foszfono-metil)-2-piperidinkarbonsav (CGS-19 755) [Lehmann J. és munkatársai: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246, 65 (1988)] és az (E)-2-amino-4-metil-5-foszfono-3-penténsav (CGP-37 849) [Schmutz M. és munkatársai: *Abs. Soc. Neurosci.* 14, 864 (1988)]. Noha próbáltak olyan csoportokat találni, amelyek a foszfonsav-csoporttal bioizoszterek [Chenard B. L. és munkatársai: *J. Med. Chem.* 33, 1077 (1990)], a szakirodalomban nem szerepelnek olyan NMDA-receptor antagonistá vegyületek, amelyek az α -amino-karbonsav-funkcionalitás bioizoszter helyettesítését mutatnák.

A találmány értelmében sikerült olyan N-szubsztituált 3,4-diamino-3-ciklobutén-1,2-dion-származékokat találnunk, amelyek NMDA-antagonista hatásúak, és amelyeket a megfelelő receptorok felismernek, és ezáltal képesek az NMDA okozta pusztulást in vivo kivédeni. Az izgató hatású aminosavak túlzott mértékű fel-

szabadulásával járó helyzetekben görcsoldó és neuroprotektív hatású szerként használhatók a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, vagy 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport,

vagy

R^1 és R^2 együtt Z csoportot jelentenek, amely $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$ csoport lehet, ahol

R^6 , R^8 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoport, és

R^7 , R^9 és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése 1–6 szénatomos alkilén-csoport vagy 2–6 szénatomos alkenilén-csoport, és

X jelentése $-\text{CO}_2\text{R}^3$, ahol

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

$-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, amelyben

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-csoport; vagy 5-tetrazolilcsoport –

és gyógyászatilag elfogadható sóik.

Az R^{1-5} és R^{6-16} jelentésére fent definiált alkilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak lehetnek, példaként említhetjük a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, butil- és hexilcsoportot. Az alkilcsoportok előnyösen 1–4 szénatomosak. Az R^2 jelentésére megadott alkenilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncú csoportok lehetnek, például vinil-, prop-1-enil-, allil-, metallil-, but-1-enil-, but-2-enil- és but-3-enil-csoport.

Az R^1 és R^2 jelentésére megadott fenil-alkil-csoportokban az alkilrész egyenes vagy elágazó szénláncú lehet. A fenti csoportokra példaként említhetjük a benzil-, fenetil-, 3-fenil-propil-, 4-fenil-butil-csoportot. Az alkilrész a fenti csoportokban előnyösen 1–4 szénatomot tartalmaz.

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül előnyösen hidrogénatom, metilcsoport vagy benzilcsoport, és R^2 allil- vagy metil-allil-csoport is lehet, és ha R^1 és R^2 együtt Z csoportot jelentenek, akkor ez $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$ csoport lehet, amelyben az

R^6 , R^8 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoport, és

R^7 , R^9 és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport.

Az A jelentésére megadott alkilén-csoport előnyösen 1–4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú csoport lehet, például $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ vagy $-(\text{CH}_2)_4-$ csoport.

Az A jelentésére megadott alkenilcsoportok cisz- és transz-konfigurációjú csoportok lehetnek, amelyek előnyösen 2–4 szénatomot tartalmaznak, ilyenek például a $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ és $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ csoport.

A jelentése előnyösen 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy transz-2-butilén-csoport. X jelentése előnyösen karboxil-csoport, foszfonilcsoport vagy 5-tetrazolilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói például alkálifémsók (nátrium-, kálium- vagy lítiumsók), alkáliföldfémsók (kalcium- vagy magnéziumsók) és ammóniumsók lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy

- a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 jelentése a fent megadott és $-\text{OR}^{12}$ jelentése alkoxi- vagy aralkoxicsoprot mint távozócsoport – egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben R^2 , A és X jelentése a fent megadott – vagy annak sójával vagy védett formájával reagáltatunk, és az adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható só formájában izoláljuk; vagy
- b) egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben X, R^2 és R^{12} jelentése a fent megadott – vagy annak sóját vagy védett formáját egy (V) általános képletű vegyülettel – a képletben R^1 jelentése a fent megadott – reagáltatunk, és az adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk; vagy
- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 és R^2 együtt Z csoportot jelentenek, és A és X jelentése a fent megadott – egy (VI) általános képletű vegyületet – a képletben az R^{12} -k jelentése azonosan vagy eltérően a fent megadott – egy (VII) általános képletű vegyülettel – a képletben X jelentése a fent megadott vagy védett formája, Z és A jelentése a fent megadott – vagy sójával reagáltatunk, és az adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk; vagy
- d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 és R^2 együtt Z csoportot jelentenek egy (VIII) általános képletű vegyületből – a képletben X, Z, R^{12} és A jelentése a fent megadott vagy X védett formában van, P jelentése amino-védőcsoport, amely előnyösen szelektíven eltávolítható, ha X védve van – vagy sójából – adott esetben szelektíven – eltávolítjuk az amino-védőcsoportot, és ciklizáljuk a vegyületet, és az X csoportban adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk; vagy

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

X jelentése 5-tetrazolilcsoport,

egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 és A jelentése a fent megadott – egy alkálifém-aziddal vagy tetrabutil-ón-aziddal reagáltatunk, vagy

f) olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében

R^3 vagy R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom,

egy R^3 vagy R^4 és R^5 helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet dezalkilezünk, és kívánt esetben

i) egy só formájában kapott (I) általános képletű vegyületet savval kezelve szabad savvá alakítunk, vagy

ii) egy sav formájában kapott (I) általános képletű vegyületet bázissal sóvá alakítunk.

Szakemberek számára magától értetődő, hogy bizonyos fenti reakciókkal, ha X helyén karboxil- vagy foszfonsavcsoportot tartalmazó vegyületet akarunk előállítani, a fenti csoportokat a reakció folyamán szükséges vagy tanácsos védőcsoportokkal védeni, vagy azokat 1–6 szénatomos alkil-észterük, például terc-butil-észterük formájában kell alkalmazni, majd a védőcsoportokat el kell távolítani. A karboxil-védőcsoportok például benzil-észterek vagy 7 vagy több szénatomos észterek lehetnek.

Abban az esetben, ha X jelentése 5-tetrazolilcsoport, ezt a csoportot szokásos módon, például tritilvédőcsoport alkalmazásával védhetjük, amelyet savanyítással vagy hidrogénezéssel távolíthatunk el. Ezenkívül, ha R^6 , R^8 vagy R^{10} jelentése hidroxilcsoport, acetil-, benzoil-, terc-butil-, tritil- és előnyösen benzil-védőcsoportok alkalmazásával megfelelő védelmet biztosíthatunk a reakció lejárásakor.

Az a) eljárásban a (II) általános képletű vegyület alkoxi- vagy aralkoxi-szubsztituensének cseréjét célszerűen bázis, például alkálifém-hidroxid, mint például nátrium-hidroxid jelenlétében vagy annak távollétében melegítéssel vagy anélkül inert oldószer, mint például etanol jelenlétében végezhetjük. Ha a (III) általános képletű vegyületben X jelentése savas maradék, bázikus reakciókörülmények között a termék só formájában keletkezik, amelyet fenti formájában izolálhatunk, vagy savanyítással szabad sav formává alakíthatunk. Ha X jelentése karboxilcsoport, ezt a csoportot például észter formájában vagy egy kationnal alkotott só formájában védhetjük.

A b) eljárással az $-\text{OR}^{12}$ csoport helyettesítését ammóniával vagy egy H_2NR^2 általános képletű aminnal hajthatjuk végre inert oldószerben, például etanolban melegítéssel vagy anélkül, és az X csoportot kívánt esetben védhetjük.

A c) eljárással az (I) általános képletű biciklusos vegyületeket két helyettesítési reakció lejárásával állíthatjuk elő egy (VII) általános képletű diamin alkalmazásával, előnyösen inert oldószerben, mint például etanolban melegítés közben. Ha a nitrogént védjük, a reakciót két lépésben hajthatjuk végre, egy (VII) általános kép-

letű köztterméken keresztül, majd a védőcsoportot eltávolítjuk, és a d) eljárásban leírtak szerint ciklizálást végzünk. Amino-védőcsoportként például benzil-oxi-karbonil-csoportot és ennek szubsztituált származékait alkalmazhatjuk, amelyeket hidrogénezéssel távolíthatunk el.

Az e) eljárást alkálifém-azid alkalmazásával hajthatjuk végre inert oldószerben, például dimetil-formamidban, ammónium-klorid jelenlétében, kívánt esetben melegítést alkalmazva. Ha tributil-ón-azidot alkalmazunk, a reakciót inert oldószerben, például toluolban játszathatjuk le, majd a reakcióelegyet megsavanyítjuk.

Az f) eljárásban, ha az R^3 , R^4 vagy R^5 szubsztituensek bármelyike alkilcsoportot jelent, ezeket hidrolízissel vagy egyéb ismert módszerrel távolíthatjuk el, a reakció termékeként megfelelő szabad savakat vagy sókat kapunk.

A leírásban ismertetjük az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazható közttermékeket is. Ezek a közttermékek a (IV) általános képletű vegyületek, a (VIII) általános képletű vegyületek, valamint a (IX) általános képletű vegyületek közttermékei is, amelyek a (XI) általános képlettel jellemezhetők.

A fenti közttermékeket és sóikat egyetlen (XII) általános képlettel írhatjuk le, a képletben

X^2 jelentése $-CN$, $-COOR^{14}$, ahol

R^{14} jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy karboxil-védőcsoport;

$-PO(OR^{15})(OR^{16})$, ahol

R^{15} és R^{16} jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinil-csoport; vagy adott esetben védett 5-tetrazolilcsoport,

R^{12} és A jelentése a fent megadott, és

R^{13} jelentése hidrogénatom 1–6 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport vagy $-Z-NHP$ általános képletű csoport, ahol

P jelentése amino-védőcsoport és

Z jelentése a fent megadott.

A leírásban ismertetjük továbbá a (XII) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárást, amelynek értelmében egy fent megadott (VI) általános képletű vegyületet egy (XIII) általános képletű vegyülettel – a képletben

A, R^{13} és X^2 jelentése a fent megadott – reagáltatunk, vagy egy (XIV) általános képletű vegyületet – a képletben

R^{12} , A és X^2 jelentése a fent megadott – erős bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében egy R^2 -halogén általános képletű vegyülettel – a képletben halogén jelentése halogénatom, például klór- vagy brómatom, és

R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő fent definiált csoport –

N-alkilezünk.

A fent említett eljárásokban a végtermékek és közttermékek előállítására alkalmazott kiindulási anyagok

ismert vegyületek, vagy ismert vegyületek előállításával analóg módon előállíthatók.

A találmány szerinti vegyületeket szokásos eljárásokkal állíthatjuk elő oly módon, hogy

(1) a 3-amino-4-alkoxi-3-ciklobutén-1,2-dion alkoxiszubsztituensét egy H_2NAX általános képletű aminosavval helyettesítjük ekvivalens mennyiségű nátrium-hidroxid jelenlétében. A reakció termékeként olyan vegyületeket kapunk, amelyek képletében R^2 jelentése hidrogénatom;

(2) a 3,4-dialkoxi-3-ciklobutén-1,2-diont egy H_2NR^2 általános képletű aminnal reagáltatjuk, majd a kívánt terc-butil-halogén-karboxiláttal [halogén-A- CO_2 -(t-butil)] N-alkilezzük, dimetil-formamidban, nátrium-hidrid mint bázis jelenlétében, és ez után a megmaradt alkoxiszubsztituensét a kívánt H_2NR^1 általános képletű aminnal helyettesítjük és a terc-butil-észtert egy savval, például hangyasavval eltávolítjuk; és

(3) analóg módon, a 3,4-dialkoxi-3-ciklobutén-1,2-diont a kívánt $H_2N-A-PO_3Et_2$ általános képletű aminosavval reagáltatva az egyik alkoxicsoprotot helyettesítjük, majd a kapott köztterméket dimetil-formamidban a kívánt R^2 -halogén általános képletű alkilhalogeniddel N-alkilezzük nátrium-hidrid jelenlétében és/vagy a másik alkoxiszubsztituensét a kívánt H_2NR^1 általános képletű aminnal helyettesítjük. A kapott foszfónát-észtert bróm-trimetil-szilánnal alakítjuk szabad savvá. A 3,4-dietoxi-3-ciklobutén-1,2-diont egy $H_2N-(CH_2)_n-NHCH_2CH_2PO_3Et_2$ ($n=2-4$) általános képletű diaminnal reagáltatva dioxo-diaza-biciklo-etil-foszfonsav-észtereket kapunk, amint azt az alábbi 7. példában szemléltetjük. A foszfónát-észtert szokásos módon alakítjuk szabad savvá. A kiindulási diamin reaktánsokat úgy állíthatjuk elő, hogy N-védett alkilén-diaminokat (2-oxo-etil)-foszfonsav-dietil-észterrel reagáltatunk nátrium-ciano-bór-hidrid jelenlétében, metanolban, pH=6,5 értéken, majd az N-védőcsoportként használt, például benzil-oxi-karbonil-csoportot hidrogénezéssel eltávolítjuk.

Továbbá

(4) a kezdetben monovédett diamin-foszfónát-reaktánsokat úgy állíthatjuk elő, hogy az N-védett alkilén-diaminokat $Br-A-PO_3Et_2$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk nátrium-karbonát jelenlétében etanolban. A monovédett diamin-foszfónátokat, például a védőcsoport $-NH-(CH_2)_n-NH-A-PO_3Et_2$ ($n=2-4$) általános képletű vegyületeket 3,4-dialkoxi-3-ciklobutén-1,2-dionnal reagáltatva az egyik alkoxicsoprotot helyettesítjük. A benzil-oxi-karbonil N-védőcsoport hidrogénezéssel vagy a terc-butoxi-karbonil N-védőcsoport hangyasavas kezeléssel való eltávolítása ciklizáláshoz vezet. A kapott dioxo-diaza-biciklo-alkil-foszfonsav-észtereket bróm-trimetil-szilánnal hidrolizálva szabad savvá alakítjuk;

(5) a mono (N-benzil-oxi-karbonil)-diamint $Br-A-CO_2$ -(terc-butyl) általános képletű vegyülettel alkilezhetjük diizopropil-etil-amin jelenlétében,

dimetil-formamidban. A $\text{CBZ-NH-CH}_2\text{)}_n$ $\text{-NH-A-CO}_2\text{-t-Bu}$ általános képletű köztiterméket 3,4-dialkoxi-3-ciklobutén-1,2-dionnal reagáltatva az egyik alkoxicsoporthoz helyettesítjük. Az N-védőcsoport hidrogénezéssel való eltávolítása a köztitermék ciklizálásához vezet. A terc-butil-csoportot hangyasavas kezeléssel lehasítva kapjuk a szabad savat; és

- (6) a mono-(N-terc-butil-oxi-karbonil)-diamint Br-A-CN általános képletű vegyülettel szokásos módon alkilezhetjük. A $\text{BOC-NH-(CH}_2\text{)}_n$ -NH-A-CN általános képletű köztiterméket 3,4-dialkoxi-3-ciklobutén-1,2-dionnal reagáltatva az egyik alkoxicsoporthoz helyettesítjük. Az N-védőcsoport hangyasavas kezeléssel való eltávolítása ciklizáláshoz vezet.

A nitrilt nátrium-aziddal és ammónium-kloriddal dimetil-formamidban melegítve tetrazollá alakítjuk. Ha a diamin alkilénhídja egy hidroxilcsoportot tartalmaz, azt a reakció során kívánt esetben O-védőcsoporttal védhetjük.

A fenti reakciókban alkalmazott reaktánsok vagy ismertek és kereskedelmi forgalomban kaphatók, vagy ismert módon egyszerűen előállíthatók.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmazhatnak (például ha az $\text{R}^6\text{-R}^{10}$ szubsztituensek valamelyike alkilcsoport, vagy az R^6 , R^8 és R^{10} szubsztituensek valamelyike hidroxilcsoport), így a fenti vegyületek különféle sztereoizomer formákban létezhetnek. Az összes sztereoizomer formák a találmány tárgykörébe tartoznak. A fenti vegyületek például optikailag aktív formák racemátjai lehetnek. Az optikailag aktív formákat a racemátok rezorválásával vagy aszimmetriás szintézissel állíthatjuk elő.

A találmányt közelebbről – a korlátozás szándéka nélkül – az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni.

1. példa

N-(2-Amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)- β -alanin előállítása

2,0 g (14 mmol) 3-amino-4-etoxi-3-ciklobuten-1,2-dion 100 ml etanollal készült oldatát 1,26 g (14 mmol) β -alanin 14 ml (14 mmol) 1 n nátrium-hidroxid-oldattal készült oldatával kezeljük. A reakcióelegyet 5,5 órán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd a kapott sárga, szilárd anyagot szűrjük, etanollal mossuk, és nagyvákuumban koncentrálnak. 2,6 g (86%) cím szerinti tiszta vegyületet kapunk nátriumsó-hemihidrát formájában. Olvadáspont: 280–282 °C.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 1810;

Tömegspektrum (–FAB): 205 ($m\text{-H}$, 13), 183 ($m\text{-Na}$, 44), 175 (17), 148 (100);

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (D_2O , 400 MHz): δ 3,59 (széles s, 2H), 2,31 (t, $J=6$ Hz, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (D_2O , 400 MHz): ppm 182,01, 181,61, 179,30, 168,94, 168,54, 41,18, 37,97.

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_7\text{H}_7\text{NaN}_2\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=39,08%, H=3,75%, N=13,02%;

talált: C=38,78%, H=3,48%, N=12,86%.

- a) A fentiekkel analóg módon 3-amino-4-etoxi-3-ciklobuten-1,2-diont sztöchiometrikus mennyiségű etil-glicináttal kondenzálva N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-glicin-etil-észtert kapunk, olvadáspontja: 231–233 °C.

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ összegképlet alapján:

számított: C=48,49%, H=5,09%, N=14,14%;

talált: C=48,40%, H=4,90%, N=14,02%.

- b) A fenti 1. példában a β -alanin helyett glicint alkalmazva N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-glicint kapunk nátriumsó $\cdot 4/3 \text{H}_2\text{O}$ formájában, olvadáspontja: 210–215 °C (bomlással).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_6\text{H}_5\text{NaN}_2\text{O}_4 \cdot 4/3 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=33,34%, H=3,58%, N=12,96%;

talált: C=33,36%, H=3,26%, N=13,12%.

- c) Hasonlóképpen a fenti 1. példában β -alanin helyett 4-amino-butánsavat alkalmazva 4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-amino]-butánsavat kapunk nátriumsó és részleges hidrát formájában, olvadáspontja: 240–243 °C (bomlással).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_8\text{H}_9\text{NaN}_2\text{O}_4 \cdot 0,58 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=41,67%, H=4,44%, N=12,15%;

talált: C=41,27%, H=4,04%, N=12,03%.

2. példa

2-{2-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-etil}-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion előállítása

0,56 g (4,0 mmol) 3-amino-4-etoxi-3-ciklobuten-1,2-dion 20 ml etanollal készült oldatát 0,90 g (4,0 mmol) 2-(2-amino-etil)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion-hidrogénbromid 100 ml etanollal készült oldatához adjuk. A reakcióelegyet 8 ml (8 mmol) 1 n nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük, és szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. A kapott csapadékot szűrjük, vízben oldjuk, és ioncserélő gyantával töltött oszlopon (AG 50W-X2, 100–200 mesh, H^+ forma) átfolyatjuk, az eluálást vízzel végezzük. Az eluátumot fagyasztva szárítjuk. 0,45 g (45%) cím szerinti vegyületet kapunk krémszínű, szilárd anyagként, részleges hidrát formában.

Olvadáspont: 225 °C (bomlás közben).

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3300, 3140, 1820, 1740, 1720, 1640;

Tömegspektrum (+FAB): 241 (MH^+);

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 12,4 (széles s, NH), 7,5 (széles s, 3 NH), 4,0–3,5 (m, 4H);

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (DMSO, 400 MHz): ppm 183,72, 183,63, 170,06, 168,96, 158,17, 152,72, 50,41, 41,68.

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,45 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=38,70%, H=3,61%, N=22,56%;

talált: C=39,10%, H=3,24%, N=22,19%.

- a) Az 1. és 2. példában leírtak szerint eljárva, β -alaninból és 4-etoxi-3-metil-amino-3-ciklobuten-1,2-dionból N-[2-(metil-amino)-3,4-dioxo-1-ciklobutenil]- β -alanint állítunk elő nátriumsó $1/4 \text{H}_2\text{O}$ formájában, olvadáspontja: 310 °C (bomlással).

Elemanalízis-eredmények a $C_8H_9NaN_2O_4 \cdot 1/4 H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C=42,77%, H=4,26%, N=12,47%;

talált: C=42,77%, H=3,88%, N=12,53%.

b) A fentiekhez hasonló módon eljárva 3-benzil-amino-4-etoxi-3-ciklobuten-1,2-diont β -alaninnal reagáltatva állítjuk elő a 3-[[3,4-dioxo-2-(benzil-amino)-1-ciklobutenil]-amino]-propánsavat nátriumsó-hemihidrát formájában, olvadáspontja: 298–302 °C (bomlással).

Elemanalízis-eredmények a $C_{14}H_{13}NaN_2O_4 \cdot 1/2 H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C=55,08%, H=4,62%, N=9,18%;

talált: C=54,74%, H=4,53%, N=9,06%.

3. példa

N-(2-Amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-*N*-(2-propenil)-glicin előállítása

5,2 g (31 mmol) 3,4-dietoxi-3-ciklobuten-1,2-dion 80 ml etanollal készült oldatát szobahőmérsékleten 2 órán keresztül kezeljük 2,3 ml (31 mmol) allil-amin 40 ml etanollal készült oldatával. A reakcióelegyet vákuumban koncentrálnak 5,6 g nyers 1-(2-propenil-amino)-2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobutent kapunk, halványsárga, szilárd anyag formájában. A nyers közti-terméket 50 ml vízmentes dimetil-formamidban oldjuk, és nitrogénatmoszférában cseppenként 1,5 g (37 mmol) 60%-os nátrium-hidrid-szuszpenzióhoz adjuk 50 ml vízmentes dimetil-formamidban. A reakcióelegyhez 6,0 ml (37 mmol) terc-butyl-bróm-acetátot adunk, és 1,5 órán keresztül keverjük, majd 500 ml vízbe öntjük, kétszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. *N*-(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-*N*-(2-propenil)-glicin-terc-butyl-észtert kapunk. A termék tisztítását gyorskromatográfiás eljárással végezzük (10 cm átmérőjű oszlop, eluálás 20% etil-acetátot tartalmazó petroléterrel). 4,56 g (50%) fenti terméket kapunk sárga olaj formájában.

1H -NMR-spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 5,88–5,72 (m, 1H), 5,35–5,22 (m, 2H), 4,80–4,68 (m, 2H), 4,35, 4,08 (d, $J=7$ Hz, 2H), 4,28, 3,95 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,45 (t, $J=7$ Hz, 3H).

2,5 g (8,5 mmol) *N*-(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-*N*-(2-propenil)-glicin-terc-butyl-észtert tartalmazó lombikba szobahőmérsékleten 25 ml etanos ammóniát mérünk. 5 óra múlva a reakcióelegyet koncentrálnak és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (5 cm átmérőjű oszlop, eluálás 5% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 1,6 g (71%) *N*-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-*N*-(2-propenil)-glicin-terc-butyl-észtert kapunk, fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 175–176 °C.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3300, 3140, 1810, 1740, 1670, 1650;

Tömegspektrum (EI): 266 (M^+ , 34), 210 (24), 165 (100), 109 (54), 95 (89), 68 (68);

1H -NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 7,70 (széles s, NH_2), 5,84–5,77 (m, 1H), 5,26 (d, $J=17$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4,3–4,0 (széles m, 4H), 1,39 (s, 9H).

1,6 g (6,0 mmol) *N*-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-*N*-(2-propenil)-glicin-terc-butyl-észterből a védőcsoportot 20 ml hangyasavval 24 órán keresztül keverve távolítjuk el. A reakcióelegyet koncentrálnak, diklór-metánnal azeotróposan desztilláljuk, és átkristályosítjuk. (A kristályosításnál többször olaj formájában válik ki a termék.) 0,80 g (62%) cím szerinti vegyületet kapunk 1/4 hidrát formában, piszkosfehér, szilárd anyagként.

10 Olváspont: 172–175 °C.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3330, 3180, 1810, 1720, 1640;

Tömegspektrum (EI): 210 (M^+ , 75), 165 (34), 109 (41), 95 (100), 68 (63);

15 1H -NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 12,94 (széles s, OH), 7,70 (s, NH_2), 5,86–5,77 (m, 1H), 5,26 (d, $J=17$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4,3–4,0 (széles m, 4H).

Elemanalízis-eredmények a $C_9H_{10}N_2O_4 \cdot 1/4 H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C=50,35%, H=4,93%, N=13,05%;

talált: C=50,13%, H=4,82%, N=12,86%.

a) A 3. példában leírtak szerint eljárva, de kiindulási anyagként 2-metil-allil-amint alkalmazva állítjuk elő az *N*-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-*N*-(2-metil-2-propenil)-glicint, olvadáspontja: 184–186 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{10}H_{12}N_2O_4 \cdot 0,1 H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C=53,14%, H=5,44%, N=12,39%;

talált: C=53,09%, H=5,38%, N=12,16%.

b) A 3. példában leírtak szerint eljárva, de kiindulási anyagként benzil-amint alkalmazva állítjuk elő az *N*-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-*N*-benzil-glicint, olvadáspontja: 177–179 °C.

35 Elemanalízis-eredmények a $C_{13}H_{12}N_2O_4$ összegképlet alapján:

számított: C=60,00%, H=4,65%, N=10,76%;

talált: C=59,74%, H=4,60%, N=10,61%.

4. példa

{2-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-etil}-foszfonsav előállítása

4,00 g (23,5 mmol) 3,4-dietoxi-3-ciklobuten-1,2-dion 100 ml etanollal készült oldatához 1 óra alatt hozzáadunk 5,43 g (30,0 mmol) 2-amino-etil-foszfonsav-dietil-észtert 100 ml etanolban. A reakcióelegyet egy éjszaka elteltével szilikagélén preadszorbaljuk, majd gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (5,5 cm átmérőjű oszlop, gradienelúció 2,5–10% izopropanolt tartalmazó diklór-metánnal). 3,98 g (55%) *{2-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-etil}-foszfonsav-dietil-észtert* kapunk olaj formájában, amely állás közben megszilárdul.

Olvadáspont: 66–68 °C.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3400, 3180, 1800, 1700, 1600;

Tömegspektrum (+FAB): 306 (MH^+ , 100), 278 (14), 137 (14), 109 (35);

1H -NMR-spektrum ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6,58, 6,46 (széles s, NH), 4,75 (széles m, 2H), 4,21–4,07

(m, 4H), 4,00, 3,75 (széles m, 2H), 2,08 (kettős t, $J=17,5$ és $6,5$ Hz, 2H), 1,46 (széles m, 3H), 1,35 (t, $J=7$ Hz, 6H).

1,69 g (5,5 mmol) {2-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-etil}-foszfonsav-dietil-észter 40 ml 100%-os etanollal készült oldatát adagolótölcsérrel és nitrogénbevezetővel ellátott lombikba helyezük. Az adagolótölcsérbe 190 ml telített, etanolos ammóniaoldatot helyezünk, és 1 óra alatt a lombikba csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten összesen 24 órán keresztül keverjük, majd vákuumban koncentrálnak. A kapott szilárd anyagot metanol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. 1,27 g (82%) {2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-etil}-foszfonsav-dietil-észter kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 150–152 °C (bomlással).

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 1805, 1650;

Tömegspektrum (+FAB): 277 (MH^+ , 100), 182 (20), 109 (15);

^1H -NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 7,5 (széles s, 3 NH), 4,1–3,9 (m, 3H), 3,7–3,6 (m, 2H), 2,11 (kettős t, $J=17,5$ és $7,5$ Hz, 2H), 1,22 (t, 6H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 1/5 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=42,92%, H=6,27%, N=10,01%;

talált: C=42,90%, H=6,05%, N=10,00%.

0,90 g (3,2 mmol) {2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-etil}-foszfonsav-dietil-észter $\cdot 1/5$ hidrát 47 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal készült szuszpenzióját visszafolyató hűtővel ellátott lombikba helyezük, amelyet előzetesen légmentesítettünk, és nitrogén alá helyezzük. Fecskendő segítségével 2,6 ml (19,8 mmol) bróm-trimetil-szilánt mérünk a lombikba, és a reakcióelegyet 10 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet vákuumban koncentrálnak. A kapott rozsdaszínű, szilárd anyagot 80 ml ionmentes vízben oldjuk. Az oldatot kétszer 100 ml dietil-éterrel mossuk, és vákuumban koncentrálnak. A kapott rozsdaszínű, szilárd anyagot metanoltól és vizes etil-acetáttól átkristályosítjuk. 0,360 g (50%) cím szerinti vegyületet kapunk sötétsárga, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 230–239 °C (bomlással).

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 1790;

^1H -NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 7,5 (széles s, 3NH), 3,67 (széles s, 2H), 1,85 (kettős t, $J=17,5$ és $7,5$ Hz, 2H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 1/5 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=32,21%, H=4,24%, N=12,52%;

talált: C=32,20%, H=4,00%, N=12,46%.

a) A 4. példában leírtak szerint eljárva, reakcióként amino-metil-foszfonsav-dietil-észter alkalmazva állítjuk elő a {[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-amino]-metil}-foszfonsavat $3/4$ hidrát formájában, olvadáspontja: 220–250 °C (bomlással).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 3/4 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=27,35%, H=3,90%, N=12,76%;

talált: C=27,72%, H=3,39%, N=12,39%.

b) Ugyancsak a 4. példában leírtak szerint eljárva, reakcióként 3-amino-propil-foszfonsav-dietil-észter alkalmazva állítjuk elő a {3-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-propil}-foszfonsavat, olvadáspontja: 220–230 °C (bomlással).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ összegképlet alapján:

számított: C=35,91%, H=4,74%, N=11,96%;

talált: C=35,94%, H=4,57%, N=11,76%.

c) Reakcióként 4-amino-butyl-foszfonsav-dietil-észter alkalmazva, a 4. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a {4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-butil}-foszfonsavat is 0,25 hidrát formájában, olvadáspontja: 220–242 °C (bomlással).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=38,03%, H=5,38%, N=11,09%;

talált: C=38,09%, H=5,01%, N=11,09%.

20 5. példa

{(E)-4-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-2-butenil}-foszfonsav előállítás

8,58 g (25,4 mmol) [(E)-4-(N-ftálimido)-2-buten-1-il]-foszfonsav-dietil-észter – amelyet Connel és munkatársai eljárása szerint állítunk elő [J. Org. Chem., 54, 3359 (1989)] – 75 ml etanollal készült oldatát nitrogén-atmoszférában 5 ml 85%-os hidrazin-hidráttal kezeljük, és 15 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A látszólag szilárd reakcióelegyet koncentrálnak, és 250 ml 2,5 n nátrium-hidroxid-oldat és 150 ml diklór-metán között 30 percen keresztül keveréssel megosztjuk. A vizes fázist elválasztjuk, majd kétszer 150 ml diklór-metánnal újra extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentrálnak. 5,32 g (25 mmol) [(E)-4-amino-2-buten-1-il]-foszfonsav-dietil-észter kapunk, amelyet 100 ml etanolban oldunk, és 1,5 óra alatt 4,32 g (25,4 mmol) 3,4-dietoxi-3-ciklobuten-1,2-dion 100 ml etanollal készült oldatához adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül állni hagyjuk, majd koncentrálnak és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (7,5 cm átmérőjű oszlop, eluálás 3% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 7,15 g (85%) {(E)-4-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-2-butenil}-foszfonsav-dietil-észter kapunk halványsárga olaj formájában.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 200 MHz): δ 6,5 (széles s, NH), 5,75–5,66 (m, 2H), 4,77 (q, $J=7$ Hz, 2H), 4,23 (széles s, 2H), 4,2–4,0 (m, 4H), 2,61 (kettős d, $J=22$ és 7 Hz, 2H), 1,46 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1,33 (t, $J=7$ Hz, 6H).

7,15 g (21,6 mmol) {(E)-4-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-2-butenil}-foszfonsav-dietil-észter 235 ml etanolos ammóniaoldattal elegyítünk és az oldatot 3 napon keresztül keverjük, majd bepároljuk. A sárga szennyeződést metanol és etil-acetát elegyből végzett átkristályosítással eltávolítjuk, a polárosabb szennyeződések eltávolítására gyorskromatográfiás tisztítást alkalmazunk (7,5 cm átmérőjű oszlop, eluálás 5% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). A kapott anyagot metanol és etil-acetát elegyből (végtérfog 200 ml) át-

kristályosítva 4,43 g (68%) {(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-2-butenil}-foszfonsav-dietil-észtert kapunk pelyhes, fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 145–147 °C.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3280, 3100, 1800, 1640;

Tömegspektrum (+FAB): 303 (MH^+ , 100), 135 (62);

^1H -NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 7,5 (széles s, 3 NH), 5,74–5,68 (m, 1H), 5,57–5,48 (m, 1H), 4,09 (széles s, 2H), 4,02–3,91 (m, 4H), 2,64 (kettős d, $J=21,5$ és 7 Hz, 2H), 1,19 (t, $J=7$ Hz, 6H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ összegképlet alapján:

számított: C=47,68%, H=6,34%, N=9,27%;

talált: C=47,46%, H=5,95%, N=9,21%.

1,0 g (3,3 mmol) {(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-2-butenil}-foszfonsav-dietil-észter és 4,6 ml (35 mmol) bróm-trimetil-szilán 30 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal készült oldatát nitrogénatmoszférában 20 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük és bepároljuk. A maradékot 150 ml vízben oldjuk, és kétszer 75 ml dietil-éterrel mossuk. A vizes fázis koncentráálásával kapott anyagot metanolból és etil-acetátból (végtérfogó 100 ml) átkristályosítjuk. 0,59 g (71%) {(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-2-butenil}-foszfonsav-1/3 hidrátot kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 220–230 °C (bomlással).

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3280, 3100, 1800, 1640;

Tömegspektrum (–FAB): 245 (M–H);

^1H -NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 7,47 (széles s, 3 NH), 5,63–5,58 (m, 2H), 4,10 (széles s, 2H), 2,38 (kettős d, $J=21$ és 6 Hz, 2H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=38,11%, H=4,66%, N=11,11%;

talált: C=38,10%, H=4,46%, N=11,00%.

6. példa

{2-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-metil-amino]-etil}-foszfonsav előállítás

500 mg (12,5 mmol) hideg (0 °C-os) 60%-os nátrium-hidrid-szuszpenziót 15 ml vízmentes dimetil-formamidban nitrogénatmoszférában 3,23 g (10,6 mmol) {2-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-etil}-foszfonsav-dietil-észter (amelyet a 4. példában leírtak szerint állítunk elő), 20 ml dimetil-formamiddal készült oldatával kezelünk 30 percen keresztül. A reakcióelegybe 0,78 ml (12,5 mmol) jód-metánt vezetünk, és a jeges fürdőt 30 percre eltávolítjuk, majd újra visszahelyezzük, és az elegybe 20 ml 1 n sósavoldatot adagolunk. A reakcióelegyet 200 ml vízbe öntjük, kétszer 200 ml diklór-metánnal extraháljuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és nagyvákuumban (1 mm) 40 °C-on koncentrálnak. A nyersterméket gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (7,5 cm átmérőjű oszlop), az eluálást 2,5% metanolt tartalmazó diklór-metánnal végezzük. 3,00 g (89%) {2-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-metil-amino]-etil}-foszfonsav-dietil-észtert kapunk olaj formájában.

IR-spektrum (tisza, cm^{-1}): 1805, 1715, 1620;

Tömegspektrum: (+FAB): 320 (MH^+ , 100), 109 (20);

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,78–4,74 (m, 2H), 4,16–4,09 (m, 4H), 3,94, 3,68 (m, 2H), 3,35, 3,19 (s, 3H), 2,15–2,09 (m, 2H), 1,48–1,44 (m, 3H), 1,34 (t, $J=7$ Hz, 6H).

3,00 g (9,40 mmol) {2-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-metil-amino]-etil}-foszfonsav-dietil-észter 40 ml etanollal készült oldatához 70 ml etanolos ammóniaoldatot adunk, és a reakcióelegyet 18 órán keresztül állni hagyjuk. Az elegyet vákuumban koncentrálnak, és a kapott szilárd anyagot metanolból etil-acetátban kétszer átkristályosítjuk (végtérfogó 50 ml). 2,10 g (77%) {2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-metil-amino]-etil}-foszfonsav-dietil-észtert kapunk szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 130–132 °C.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3320, 3160, 1800, 1670, 1650, 1640;

Tömegspektrum (+FAB): 291 (MH^+ , 100), 196 (22), 109 (20);

^1H -NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ ppm 7,61 (széles s, NH_2), 4,02–3,94 (m, 4H), 3,74 (széles s, 2H), 3,13 (széles s, 3H), 2,13 (kettős t, $J=18$ és 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, $J=7$ Hz, 6H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ összegképlet alapján:

számított: C=45,52%, H=6,60%, N=9,65%;

talált: C=45,41%, H=6,55%, N=9,65%.

660 mg (2,3 mmol) {2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-metil-amino]-etil}-foszfonsav-dietil-észter 20 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal készült szuszpenzióját nitrogénatmoszférában 2,0 ml (15 mmol) bróm-trimetil-szilánnal kezeljük, és a reakcióelegyet 10 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A sárga oldatot koncentrálnak, és a kapott szilárd anyagot 75 ml vízben oldjuk, kétszer 50 ml dietil-éterrel mossuk és bepároljuk. A szilárd anyagot forró metanolban oldjuk, szűrjük, és etil-acetát hozzáadásával 75 ml végtérfogóra koncentrálnak. 310 mg (58%) cím szerinti vegyületet kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 230–260 °C (bomlással).

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3340, 1800;

Tömegspektrum (–FAB): 233 (M–H, 32), 148 (100);

^1H -NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 7,62 (széles s, NH_2), 3,68 (széles s, 2H), 3,16 (széles s, 3H), 1,90 (kettős t, $J=18$ és 7,5 Hz, 2H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ összegképlet alapján:

számított: C=35,91%, H=4,74%, N=11,96%;

talált: C=35,52%, H=4,79%, N=11,83%.

a) A 6. példában leírtak szerint eljárva, de kiindulási reaktánsként amino-metil-foszfonsav-dietil-észtert alkalmazva {(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-metil-amino]-etil}-foszfonsavat kapunk, olvadáspontja: 245–250 °C (bomlás).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ összegképlet alapján:

számított: C=32,74%, H=4,12%, N=12,73%;

talált: C=32,62%, H=4,15%, N=12,87%.

7. példa

{2-(7,8-Dioxo-2,5-diaza-biciklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-il)-etil}-foszfonsav előállítása

3,06 g (16 mmol) (2-amino-etil)-karbaminsav-benzil-észter, 2,88 g (16 mmol) 2-oxo-etil-foszfonsav-dietil-észter és 1,00 g (16 mmol) nátrium-ciano-bór-hidrid 90 ml vízmentes metanollal készült oldatát nitrogénatmoszférába helyezzük. Az oldathoz metanolos hidrogén-kloridot adunk addig, amíg az oldat enyhén savas marad (pH 6,5). 3 óra elteltével újabb 0,25 g (4,0 mmol) nátrium-ciano-bór-hidridet adunk a reakcióelegyhez, és egy éjszakán keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegyet tömény sósavoldattal pH 1,5 értékre savanyítjuk, a metanolt vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 25 ml vízzel hígítjuk. A vizes fázist háromszor 25 ml dietil-éterrel mossuk, majd 1 n nátrium-hidroxid oldattal pH 10 értékre lúgosítjuk, szilárd nátrium-kloriddal telítjük, majd háromszor 50 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd szilikagélén preadszorbeáljuk, és 3 cm átmérőjű oszlopon gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást gradienselúcióval végezzük 5–10% metanolt tartalmazó diklór-metánnal. 2,90 g (51%) [2-[(2-dietoxi-foszfinil)-etil]-amino]-etil-karbaminsav-benzil-észtert kapunk halványsárga olaj formájában.

IR-spektrum (tisztá, cm^{-1}): 3300, 1715;

Tömegspektrum (+FAB): 359 (MH^+ , 100), 91 (70);

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,36 (m, 5H), 5,46 (széles s, NH), 5,10 (s, 2H), 4,16–4,02 (m, 4H), 3,29 (q, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,89 (kettős t, $J=17$ és 7 Hz, 2H), 2,75 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 1,95 (kettős t, $J=18$ és 7 Hz, 2H), 1,82 (széles s, NH), 1,31 (t, $J=7$ Hz, 6H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 4/5 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=51,55%, H=7,73%, N=7,51%;

talált: C=51,69%, H=7,83%, N=7,53%.

3,79 g 10% fémek tartalmazó szénhordozós paládiumkatalizátorhoz nitrogénatmoszférában 3,79 g (10 mmol) [2-[(2-dietoxi-foszfinil)-etil]-amino]-etil-karbaminsav-benzil-észtert adunk 50 ml etanolban, majd 10,4 ml (110 mmol) 1,4-ciklohexadiént. A szuszpenziót egy éjszakán keresztül keverjük, majd Celiten átszűrjük, szilikagélén preadszorbeáljuk, és 7 cm átmérőjű oszlopon gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az eluálást vízmentes magnézium-szulfáton szárított 5:10:85 térfogatarányú ammónium-hidroxid-metanol-diklór-metán eleggyel végezzük. 1,98 g (88%) {2-[(2-amino-etil)-amino]-etil}-foszfonsav-dietil-észtert kapunk sárga olaj formájában.

Tömegspektrum (+FAB): 225 (MH^+ , 9), 194 (100), 166 (34), 138 (71), 120 (38), 57 (39), 44 (32);

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,18–4,04 (m, 4H), 2,91 (kettős t, $J=15$ és 7 Hz, 2H), 2,80 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 1,98 (kettős t, $J=18$ és 7 Hz, 2H), 1,68 (széles s, 3 NH), 1,33 (t, $J=7$ Hz, 6H).

1,27 ml (8,6 mmol) 3,4-dietoxi-3-ciklobuten-1,2-dion és 1,92 g (8,6 mmol) [2-[(2-amino-etil)-amino]-etil]-foszfonsav-dietil-észter etanollal készült, 10-10 ml-

nyi oldatait külön-külön, fecskendő segítségével visszafolyatató hűtő alatt forralt 22 ml etanolba adagoljuk 3 óra alatt. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül visszafolyatató hűtő alatt forraljuk, a vörösesbarna oldatot szilikagélén preadszorbeáljuk, majd gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (7 cm átmérőjű oszlop, gradienselúció 2,5–10% metanolt tartalmazó etil-acetáttal). A kapott anyagot metanol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. 0,78 g (30%) {2-(7,8-dioxo-2,5-diaza-biciklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-il)-etil}-foszfonsav-dietil-észtert kapunk bézs színű szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 115–116 °C.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3170, 1780, 1660;

Tömegspektrum (+FAB): 303 (MH^+ , 100), 109 (38);

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,64 (széles s, NH), 4,16–4,06 (m, 4H), 3,80–3,73 (m, 2H), 3,63–3,60 (m, 2H), 3,48 (t, $J=5$ Hz, 2H), 2,31 (kettős t, $J=18$ és 7,5 Hz, 2H), 1,33 (t, $J=7$ Hz, 6H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ összegképlet alapján:

számított: C=47,68%, H=6,34%, N=9,27%;

talált: C=47,39%, H=6,32%, N=9,22%.

0,78 g (2,6 mmol) {2-(7,8-dioxo-2,5-diaza-biciklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-il)-etil}-foszfonsav-dietil-észter és 2,1 ml (16 mmol) bróm-trimetil-szilán 30 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal készült oldatát nitrogénatmoszférában 20 percen keresztül visszafolyatató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtés után vákuumban koncentrálnak, és a maradékot 100 ml vízben oldjuk, majd háromszor 50 ml dietil-éterrel mossuk. A vizes fázis koncentráálásával kapott maradékot 25 ml vízből és 300 ml metanollal átkristályosítjuk. A kapott bézs színű szilárd szennyeződést szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet koncentrálnak, és vizes izopropanolból átkristályosítjuk. 0,37 g (58%) cím szerinti vegyületet kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 220–270 °C (bomlás közben).

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 1800;

Tömegspektrum (–FAB): 245 (M–H);

^1H -NMR (DMSO- d_6 + 1 csepp DCl, 400 MHz): δ 3,58–3,51 (m, 2H), 3,40–3,33 (m, 4H), 2,07–1,98 (m, 2H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ összegképlet alapján:

számított: C=39,04%, H=4,50%, N=11,38%;

talált: C=38,60%, H=4,30%, N=11,11%.

8. példa

{2-(8,9-Dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil}-foszfonsav előállítása

6,11 g (29 mmol) (3-amino-propil)-karbaminsav-benzil-észter, 5,24 g (29 mmol) (2-oxo-etil)-foszfonsav-dietil-észter és 2,73 g (43 mmol) nátrium-ciano-bór-hidrid 100 ml vízmentes metanolos oldatát nitrogénatmoszférában készítjük el. Az oldathoz metanolos hidrogén-klorid-oldatot adunk, amíg az oldat enyhén savas pH-jú marad (pH 6,5). Néhány óra múlva a reakcióelegyet pH 1,5 értékre savanyítjuk tömény sósavval, és a metanolt vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot 25 ml vízzel hígítjuk. A vizes fázist háromszor

30 ml dietil-éterrel mossuk, ezután 1 n nátrium-hidroxid-oldattal pH 10 értékre lúgosítjuk, szilárd nátrium-kloriddal telítjük, majd háromszor 50 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és szilikagélen megköjtjük, majd gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (7 cm átmérőjű oszlop, gradienselúció 5–20% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 3,86 g (36%) [3-{{2-(dietoxi-foszfinil)-etil}-amino}-propil]-karbaminsav-benzil-észtert kapunk viaszos, szilárd anyag formájában.

IR-spektrum (tisztá, cm^{-1}): 3300, 1720, 1250, 1030;

Tömegspektrum (+FAB): 373 (MH^+ , 100), 91 (90);

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,36–7,29 (m, 5H), 5,58 (széles s, NH), 5,09 (s, 2H), 4,15–4,04 (m, 4H), 3,29 (q, $J=6$ Hz, 2H), 2,91 (kettős t, $J=16$ és 7 Hz, 2H), 2,71 (t, $J=6$ Hz, 2H), 1,98 (kettős t, $J=18$ és 7 Hz, 2H), 1,70 (p, $J=6$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J=7$ Hz, 6H).

3,17 g (8,5 mmol) [3-{{2-(dietoxi-foszfinil)-etil}-amino}-propil]-karbaminsav-benzil-észter 40 ml vízmentes etanollal készült oldatát 45 perc alatt hozzáadjuk 2,3 ml (16 mmol) 3,4-dietoxi-3-ciklobuten-1,2-dion 55 ml etanollal készült oldatához. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül állni hagyjuk, majd szilikagélen preadszorbeáljuk, és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (7 cm átmérőjű oszlop, gradienselúció 2,5–10% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 3,75 g (89%) [3-{{2-(dietoxi-foszfinil)-etil}-(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino}-propil]-karbaminsav-benzil-észtert kapunk viszkózus olaj formájában.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,35 (m, 5H), 5,45 (széles m, NH), 5,09 (s, 2H), 4,80–4,71 (m, 2H), 4,16–4,09 (m, 4H), 3,90–3,48 (m, 4H), 3,23–3,20 (m, 2H), 2,16–2,05 (m, 2H), 1,85–1,79 (m, 2H), 1,47, 1,41 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1,34 (t, $J=7$ Hz, 6H).

2,11 g 10% fémek tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátort tartalmazó lombikba, nitrogénatmoszférában 2,11 g (4,2 mmol) [3-{{2-(dietoxi-foszfinil)-etil}-(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino}-propil]-karbaminsav-benzil-észtert mérünk 180 ml vízmentes etanolban, majd hozzáadjuk 4,3 ml (45 mmol) 1,4-ciklohexadiént. A reakcióelegyet 5 órán keresztül keverjük, majd Celiten átszűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A kapott szilárd nyersterméket metanoltól és etil-acetáttól (össztérfogat 20 ml) átkristályosítjuk, és hexánnal mossuk. 0,82 g (62%) [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-foszfonsav-dietil-észter-hemihidráttal kapunk krémszínű, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 148–149 °C.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 1810;

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,50 (széles s, NH), 4,18–4,10 (m, 4H), 4,09–4,00 (m, 2H), 3,51–3,46 (m, 4H), 2,19 (kettős t, $J=18$ és 7,5 Hz, 2H), 2,10–2,04 (m, 2H), 1,34 (t, $J=7$ Hz, 6H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=47,99%, H=6,82%, N=8,61%;

talált: C=48,23%, H=6,57%, N=8,52%.

1,41 g (4,5 mmol) [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-foszfonsav-dietil-észter és 4,2 ml (32 mmol) bróm-trimetil-szilán 50 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal készült oldatát 20 percen keresztül nitrogénatmoszférában visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A lehűtött reakcióelegyet vákuumban koncentrálnak, és a maradékot 100 ml vízben oldjuk, majd háromszor 75 ml dietil-éterrel mossuk. A vizet vákuumban eltávolítjuk, és a maradék szilárd anyagot vízből és izopropanoltól átkristályosítjuk. 0,91 g (78%) [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-foszfonsavat kapunk 1/5 hidrát formájában sárga, szilárd anyagként.

Olvadáspont: 260–278 °C (bomlással).

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 1800;

^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}+1$ csepp DCl, 400 MHz): δ 3,85–3,79 (m, 2H), 3,35–3,32 (m, 2H), 3,25–3,23 (m, 2H), 1,97–1,87 (m, 4H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 1/5 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=40,98%, H=5,12%, N=10,68%;

talált: C=40,98%, H=4,98%, N=10,38%.

9. példa

25 [2-(4-Hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-foszfonsav előállítás

27,0 g (0,300 mol) 1,3-diamino-2-hidroxi-propán 270 ml vízmentes acetonitrilrel készült oldatát vízfürdőn, szobahőmérsékleten tartjuk, és 90 ml acetonitrilben 23,0 ml (0,100 mol) di(terc-butyl)-dikarbonáttal kezeljük 2 órán keresztül erőteljes, mechanikus keverés közben, majd egy éjszakán keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban koncentrálnak, és a maradékot 250 ml sóoldatban oldjuk, amelyhez bróm-krezol-zöldet adunk. Az elegyhez 1 n sósavoldatot adunk, amíg a színe sárgára változik, háromszor 250 ml diklór-metánnal mossuk, majd 2,5 n nátrium-hidroxid-oldattal pH 12 értékre lúgosítjuk. A terméket tizenöt-ször 250 ml kloroformmal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentrálnak. 7,76 g (41%) (3-amino-2-hidroxi-propil)-karbaminsav-terc-butyl-észtert kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 77–79 °C.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3360, 1680;

Tömegspektrum (+FAB): 191 (MH^+ , 42), 135 (100), 58 (78);

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5,04 (széles s, NH), 3,65–3,60 (m, 1H), 3,34–3,22 (m, 1H), 3,12–3,05 (m, 1H), 2,83 (kettős d, $J=13$ és 4 Hz, 1H), 2,63 (kettős d, $J=13$ és 7,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

7,73 g (41 mmol) (3-amino-2-hidroxi-propil)-karbaminsav-terc-butyl-észter, 6,52 g (62 mmol) nátrium-karbonát és 11,8 ml (65 mmol) dietil-2-bróm-etil-foszfónát 150 ml vízmentes etanolos oldatát nitrogénatmoszférában készítjük el. Az elegyet egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban koncentrálnak. A maradékot 150 ml kloroformban oldjuk, ezután szilikagélen preadszorbeáljuk, és gyors-

- kromatográfiás eljárással tisztítjuk (7 cm átmérőjű oszlop, gradienselúció 2,5–20% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 11,16 g (77%) [3-{[2-(dietoxi-foszfinil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propil]-karbaminsav-terc-butil-észtert kapunk színtelen, olaj formájában.
- IR-spektrum (tisztá, cm^{-1}): 3320, 1710, 1250, 1170, 1040;
- Tömegspektrum (+FAB): 355 (MH^+ , 68), 255 (90), 58 (100);
- ^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5,23 (széles s, NH), 4,16–4,05 (m, 4H), 3,77 (m, 1H), 3,32–2,90 (m, 4H), 2,73 (kettős d, $J=12$ és 3,5 Hz, 1H), 2,58 (kettős d, $J=12$ és 8,5 Hz, 1H), 2,00 (kettős t, $J=18$ és 7 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (t, $J=7$ Hz, 6H).
- 5,0 ml (34 mmol) 3,4-dietoxi-3-ciklobuten-1,2-dion 180 ml vízmentes etanollal nitrogénatmoszférában készített oldatához 1 óra alatt 12,11 g (34 mmol) [3-{[2-(dietoxi-foszfinil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propil]-karbaminsav-terc-butil-észtert adunk 60 ml etanolban. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszaka keresztül keverjük, majd vákuumban koncentrálnak. A maradékot 150 ml kloroformban oldjuk, szilikagélén preadszorbeáljuk, és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (7 cm átmérőjű oszlop, gradienselúció 2,5–15% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 11,34 g (70%) [3-{[2-(dietoxi-foszfinil)-etil]-[2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il]-amino}-2-hidroxi-propil]-karbaminsav-terc-butil-észtert kapunk tisztá, viszkózus olaj formájában.
- IR-spektrum (tisztá, cm^{-1}): 3350, 1800, 1700;
- ^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5,37, 5,19 (széles s, NH), 4,82–4,72 (m, 3H), 4,16–3,11 (m, 11H), 2,24–2,14 (m, 2H), 1,47–1,43 (m, 12H), 1,32 (t, $J=7$ Hz, 6H).
- 11,34 g (24 mmol) [3-{[2-(dietoxi-foszfinil)-etil]-[2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il]-amino}-2-hidroxi-propil]-karbaminsav-terc-butil-észter 100 ml 96%-os hangyasavval nitrogénatmoszférában készített oldatát szobahőmérsékleten egy éjszaka keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban koncentrálnak. A kapott sűrű, sárga olajat 120 ml abszolút etanolban oldjuk, és 1,5 óra alatt cseppenként hozzáadjuk 16,7 ml (96 mmol) diizopropil-etil-amin 360 ml abszolút etanollal készített oldatához. A reakcióelegyet egy éjszaka keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban koncentrálnak, a maradékot 150 ml kloroformban oldjuk, szilikagélén preadszorbeáljuk, és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (9 cm átmérőjű oszlop, gradienselúció 5–20% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 5,94 g (74%) [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-foszfonsav-dietil-észtert kapunk fehér, szilárd anyag formájában.
- Olvadáspont: 169–171 °C.
- IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3330, 3200, 1800, 1250, 1030;
- Tömegspektrum (+FAB): 333 (MH^+ , 100), 185 (50), 179 (78);
- ^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,18 (széles s, NH), 4,52–4,44 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,14–4,04 (m, 4H), 3,79–3,70 (m, 2H), 3,57–3,54 (m, 2H), 3,36 (d, $J=14$ Hz, 1H), 2,33–2,13 (m, 2H), 1,32 (kettős t, $J=13$ és 7 Hz, 6H).
- Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ összegképlet alapján:
- számított: C=46,89%, H=6,37%, N=8,43%;
talált: C=47,07%, H=6,11%, N=8,37%.
- 2,5 g (7,5 mmol) [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-foszfonsav-dietil-észter 100 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal készült oldatához nitrogénatmoszférában 9,2 ml (60 mmol) brótrimetil-szilánt adunk. A reakcióelegyet 20 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban koncentrálnak. A kapott sárga-narancssárgás habot 100 ml vízben oldjuk. A vizes oldatot háromszor 100 ml dietil-éterrel mossuk, majd vákuumban koncentrálnak. A kapott szilárd anyagot vízből izopropanolban átkristályosítjuk. 1,79 g (86%) [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-foszfonsavat kapunk 1/6 hidrát formájában, halványsárga, szilárd anyagként.
- Olvadáspont: 268–270 °C (bomlással).
- IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3480, 3220, 1820;
- Tömegspektrum (–FAB): 275 (M–H, 22), 148 (100);
- ^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 + 1 csepp DCl, 400 MHz): δ 3,90 (m, 1H), 3,85–3,74 (m, 2H), 3,46 (d, $J=13$ Hz, 1H), 3,34 (kettős d, $J=13$ és 7 Hz, 1H), 3,28 (m, 2H), 1,98–1,89 (m, 2H).
- Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{P} \cdot 1/6 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:
- számított: C=38,72%, H=4,81%, N=10,03%;
talált: C=38,46%, H=4,59%, N=10,03%.
- a) A 9. példában leírtak szerint eljárva, de reaktánsként 2,2-dimetil-1,3-propán-diamint alkalmazva állítjuk elő a [2-(4,4-dimetil-8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-foszfonsav-monohidrátot.
- Olvadáspont: 265–282 °C (bomlás közben).
- Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:
- számított: C=43,14%, H=6,25%, N=9,15%;
talált: C=42,98%, H=6,04%, N=9,02%.
- b) A 9. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy reaktánsként 1,3-propán-diamint és dietil-3-bróm-propil-foszfónátot alkalmazunk. [3-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-propil]-foszfonsavat kapunk, olvadáspontja 244–248 °C.
- Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ összegképlet alapján:
- számított: C=43,80%, H=5,51%, N=10,23%;
talált: C=43,93%, H=5,42%, N=10,18%.
- c) A 9. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy reaktánsként 1,3-propán-diamint és dietil-(E)-(3-klór-1-propenil)-foszfónátot alkalmazunk. [(E)-3-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-1-propenil]-foszfonsavat kapunk 1/6 hidrát formában, olvadáspontja 255–275 °C (bomlás közben).
- Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 1/6 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:
- számított: C=43,64%, H=4,88%, N=10,18%;
talált: C=43,69%, H=4,68%, N=10,02%.

10. példa

(8,9-Dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-ecetsav előállítás

7,08 g (34 mmol) (3-amino-propil)-karbaminsav-benzil-észter és 4,5 ml (26 mmol) N,N-diizopropil-etil-amin 100 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatát nitrogénatmoszférában 10 °C-ra hűtjük, és 5 percen keresztül 2,8 ml (17 mmol) terc-butil-bróm-acetáttal kezeljük. 1 óra múlva a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet egy éjszakán keresztül keverjük, majd 500 ml vízbe öntjük, és 2,5 n nátrium-hidroxid-oldattal pH 12 értékre lúgosítjuk. A vizes fázist kétszer 250 ml diklór-metánnal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban melegítéssel koncentrálna eltávolítjuk a dimetil-formamidot. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (9 cm átmérőjű oszlop, gradienselúció 2,5–3,5% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 4,50 g (82%) [3-{{(terc-butoxi-karbonil)-metil}-amino}-propil]-karbaminsav-benzil-észtert kapunk halványsárga olaj formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,35 (m, 5H), 5,43 (széles s, NH), 5,09 (s, 2H), 3,35–3,24 (m, 4H), 2,68 (t, J=6,5 Hz, 2H), 1,68 (p, J=6,5 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

4,49 g (13,9 mmol) [3-{{(terc-butoxi-karbonil)-metil}-amino}-propil]-karbaminsav-benzil-észter 60 ml etanollal készült oldatát nitrogénatmoszférában 1 óra alatt hozzáadjuk 2,0 ml (13 mmol) 3,4-dietoxi-3-ciklobuten-1,2-dion 60 ml etanollal készült oldatához. 3,5 óra elteltével a reakcióelegyet szilikagélen preadszorbeáljuk, és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (7,5 cm-es átmérőjű oszlop, gradienselúció 30–60% etil-acetátot tartalmazó petroléterrel). 5,26 g (91%) [3-{{(terc-butoxi-karbonil)-metil}-(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino}-propil]-karbaminsav-benzil-észtert kapunk viszkózus, szintelen olaj formájában.

Tömegspektrum (+CI): 447 (MH⁺, 100), 391 (38);

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,35 (m, 5H), 5,55, 4,97 (széles m, NH), 5,10 (s, 2H), 4,75, 4,73 (q, J=7 Hz, 2H), 4,29, 3,99 (s, 2H), 3,74, 3,49 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,29–3,22 (m, 2H), 1,84–1,75 (m, 2H), 1,48, 1,47 (s, 9H), 1,45–1,40 (m, 3H).

5,25 g 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátorhoz nitrogénatmoszférában, 20 °C-on 5,25 g (11,8 mmol) [3-{{(terc-butoxi-karbonil)-metil}-(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino}-propil]-karbaminsav-benzil-észtert adunk 500 ml etanolban, majd 5 perc alatt hozzáadunk 11 ml (0,12 mol) 1,4-ciklohexadiént. 5 óra elteltével a szuszpenziót Celiten keresztül szűrjük, és 1 liter etanollal alaposan mossuk. Az etanolt elpárologtatjuk, és a maradékot diklór-metánban oldjuk, majd gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (7,5 cm átmérőjű oszlop, gradienselúció 2,5–3% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 2,59 g (82%) (8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-ecetsav-terc-butil-észtert kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 167–168 °C.

IR-spektrum (KBr, cm⁻¹): 3200, 1800, 1720;

Tömegspektrum (EI): 266 (M⁺, 42), 210 (33), 166 (37), 165 (100), 154 (58), 138 (37), 70 (58);

¹H-NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 8,62 (széles s, NH), 4,38 (s, 2H), 3,36–3,27 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Elemanalízis-eredmények a C₁₃H₁₈N₂O₄ összegképlet alapján:

számított: C=58,63%, H=6,81%, N=10,52%;

talált: C=58,57%, H=6,78%, N=10,40%.

2,29 g (8,60 mmol) (8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-ecetsav-terc-butyl-észter 86 ml etanollal készült oldatát szobahőmérsékleten 3,5 ml (8,7 mmol) 2,5 n nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük, és a reakcióelegyet egy éjszakán keresztül keverjük. A szuszpenziót szűrjük, etil-acetáttal mossuk, és a kapott szilárd anyagot metanol, víz és izopropanol elegyből (végső térfogat 50 ml) átkristályosítjuk. 1,43 g (66%) (8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-ecetsav-nátriumsót kapunk hidrát formában.

Olvadáspont: 280–300 °C (bomlás közben).

Tömegspektrum (–FAB): 231 (M–H, 37), 209 (M–Na, 100);

¹H-NMR-spektrum (DMSO+1 csepp DCl, 400 MHz): δ 4,40 (s, 2H), 3,36–3,25 (m, 4H), 1,89 (m, 2H).

Elemanalízis-eredmények a C₉H₉N₂NaO₄·H₂O összegképlet alapján:

számított: C=43,21%, H=4,43%, N=11,20%;

talált: C=43,29%, H=4,38%, N=11,32%.

a) A 10. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy reaktánsként etil-3-bróm-propionátot alkalmazunk. 3-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-propánsav-nátriumsót kapunk szeszkvihidrát formájában, olvadáspontja 310 °C (bomlás közben).

Elemanalízis-eredmények a C₁₀H₁₁N₂NaO₄·1,5 H₂O összegképlet alapján:

számított: C=44,04%, H=4,99%, N=10,27%;

talált: C=44,28%, H=5,15%, N=10,24%.

11. példa

2-[(1H-Tetrazol-5-il)-metil]-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-8,9-dion előállítás

6,00 g (34 mmol) (3-amino-propil)-karbaminsav-terc-butyl-észtert [amelyet Saari és munkatársai J. Med. Chem., 33, 97 (1990) eljárása szerint állítunk elő] 90 ml abszolút etanollal készült oldatát 3,96 g (37 mmol) nátrium-karbonáttal kezeljük, majd 45 perc alatt hozzáadunk 2,6 ml (37 mmol) bróm-acetonitrilt 30 ml etanolban oldva. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük, majd a lombik tartalmát leszűrjük, szilikagélen preadszorbeáljuk, és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (7 cm átmérőjű oszlop, eluálás 2,5% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 3,99 g (55%) [3-ciano-metil-amino)-propil]-karbaminsav-terc-butyl-észtert kapunk sárga olaj formájában.

IR-spektrum (tiszt, cm⁻¹): 3330, 2240, 1700;

Tömegspektrum (+CI): 214 (MH⁺, 20), 187 (76), 158 (100), 131 (44);

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,80 (széles s, NH), 3,61 (s, 2H), 3,22 (q, J=6,5 Hz, 2H), 2,79 (t, J=6,5 Hz, 2H), 1,69 (p, J=6,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

2,6 ml (18 mmol) 3,4-dietoxi-3-ciklobuten-1,2-dion 90 ml abszolút etanollal készült oldatát 3,90 g (18 mmol) [3-(ciano-metil-amino)-propil]-karbaminsav-terc-butil-észter 30 ml etanollal készült oldatával kezeljük 90 percen keresztül. A reakcióelegyet 40 óra elteltével bepároljuk, a maradékot diklór-metánban oldjuk, szilikagélen preadszorbeáljuk, és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (7 cm átmérőjű oszlop, gradienselúció 0–5% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 5,48 g (90%) {3-[(ciano-metil)-(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-propil}-karbaminsav-terc-butil-észtert kapunk sárga olaj formájában.

IR-spektrum (tisztá, cm⁻¹): 3360, 1800;

Tömegspektrum (+FAB): 282 (76), 238 (98), 158 (100);

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,81 (q, J=7 Hz, 2H), 4,75 (széles s, NH), 4,45, 3,66 (s, 2H), 3,84, 3,60 (széles m, 2H), 3,26–3,15 (m, 2H), 1,91 (p, J=6,5 Hz, 2H), 1,50 (t, J=7 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

5,48 g (16 mmol) {3-[(ciano-metil)-(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-propil}-karbaminsav-terc-butil-észtert 40 ml 96%-os hangyasavban oldunk nitrogénatmoszférában. 24 óra elteltével az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot izopropanolban oldjuk, és néhányszor koncentrálnak. Hozzáadunk 40 ml etanolt, és a szuszpenziót egy éjszakán keresztül keverjük, majd szűrjük. 1,50 g (48%) (8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo-[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-acetonitril-1/8 hidrátot kapunk fehér, szilárd anyagként.

Olvadáspont: 215–218 °C;

IR-spektrum (KBr, cm⁻¹): 3220, 1810;

Tömegspektrum (DEI): 191 (M⁺, 57), 135 (41), 70 (41), 43 (70), 41 (100);

¹H-NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 8,83 (széles s, NH), 4,84 (s, 2H), 3,40–3,30 (m, 4H), 1,95 (m, 2H).

Elemanalízis-eredmények a C₉H₉N₃O₂·1/8 H₂O összegképlet alapján:

számított: C=55,93%, H=4,69%, N=21,74%;

talált: C=55,99%, H=4,76%, N=21,90%.

1,54 g (8,0 mmol) (8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo-[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-acetonitril-1/8 hidrát 35 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatához nitrogénatmoszférában 0,79 g (12 mmol) nátrium-azidot és 0,65 g (12 mmol) ammónium-kloridot adunk. A reakcióelegyet lassan 125 °C-ra melegítjük, 2 órán keresztül a fenti hőmérsékleten tartjuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és szűrjük. A koncentrált szűrletet vízben oldjuk, és bepároljuk. A maradékot metanolból átkristályosítjuk. 1,18 g (61%) 2-[(1H-tetrazol-5-il)-metil]-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-8,9-dion-1/3 hidrátot kapunk piszkosfehér, kristályos anyagként.

Olvadáspont: 264–267 °C.

IR-spektrum (KBr, cm⁻¹): 3200, 1810;

¹H-NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 8,70 (s, NH), 5,24 (s, 2H), 3,34–3,28 (m, 4H), 1,92 (m, 2H).

Elemanalízis-eredmények a C₉H₁₀N₆O₂·1/3 H₂O összegképlet alapján:

számított: C=45,00%, H=4,48%, N=34,98%;

talált: C=45,28%, H=4,21%, N=34,76%.

a) A 11. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy reaktánsként 3-bróm-propionitrilt alkalmazunk. 2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-2,6-diaza-biciklo-[5.2.0]non-1(7)-en-8,9-diont kapunk, olvadáspontja 255–262 °C (bomlás közben).

Elemanalízis-eredmények a C₁₀H₁₂N₆O₂ összegképlet alapján:

számított: C=48,38%, H=4,87%, N=33,85%;

talált: C=48,10%, H=4,80%, N=34,19%.

12. példa

[2-(9,10-Dioxo-2,7-diaza-biciklo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)-etil]-foszfonsav előállítása

30 ml (0,30 mol) 1,4-diamino-bután 90 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát 0 °C-on tartva 23 ml (0,10 mol) di(terc-butil)-dikarbonát 90 ml tetrahydrofuránnal készült oldatával kezeljük 1,5 órán keresztül, erőteljes mechanikus keverés közben, majd egy éjszakán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban koncentrálnak, és a maradékot 100 ml vízben oldjuk, amelyhez bróm-krezol-zöldet adtunk. Az elegyet 1 n sósavoldattal kezeljük, amíg színe sárgába vált, majd kétszer 250 ml diklór-metánnal mossuk, és 2,5 n nátrium-hidroxid-oldattal pH 12 értékre lúgosítjuk. A terméket hatszor 250 ml kloroformmal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentrálnak. 13,4 g (71%) 4-amino-butil-karbaminsav-terc-butil-észtert kapunk sárga olaj formájában.

IR-spektrum (tisztá, cm⁻¹): 3350, 1700;

Tömegspektrum (EI): 188 (M⁺, 4), 132 (56), 115 (33), 70 (100);

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,76 (széles s, NH), 3,11 (q, J=6 Hz, 2H), 2,70 (t, J=6 Hz, 2H), 1,58–1,45 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

13,3 g (71 mmol) 4-amino-butil-karbaminsav-terc-butil-észtert, 11,25 g (106 mmol) nátrium-karbonátot és 20 ml (104 mmol) dietil-2-bróm-etil-foszfónátot 150 ml vízmentes etanolban oldunk nitrogénatmoszférában. Az elegyet egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban koncentrálnak. A maradékot 150 ml kloroformban oldjuk, szilikagélen preadszorbeáljuk, és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (7 cm átmérőjű oszlop, gradienselúció 5–30% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 13,7 g (55%) [4-{[2-(dietoxi-foszfínil)-etil]-amino}-butil]-karbaminsav-terc-butil-észtert kapunk szintelen olaj formájában.

Tömegspektrum (+FAB): 353 (MH⁺, 100), 150 (68), 56 (83);

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,01 (széles s, NH), 4,17–4,03 (m, 4H), 3,15–3,08 (m, 2H), 2,92 (kettős t, J=15 és 7,5 Hz, 2H), 2,84 (széles s, NH), 2,66 (széles t, J=7 Hz, 2H), 2,02 (kettős t,

J=18 és 7,5 Hz, 2H), 1,56–1,52 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,33 (t, J=7 Hz, 6H).

5,8 ml (39 mmol) 3,4-dietoxi-3-ciklobuten-1,2-dion 200 ml abszolút etanollal nitrogénatmoszférában készült oldatához 13,7 g (39 mmol) [4-{[2-(dietoxi-foszfinil)-etil]-amino}-butil]-karbaminsav-terc-butil-észter 75 ml etanollal készült oldatát adjuk 1,75 óra alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük, majd vákuumban koncentrálnak. A maradékot 150 ml kloroformban oldjuk, szilikagélén preadszorbeáljuk, és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (9 cm átmérőjű oszlop, eluálás 2,5% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 16,8 g (90%) [4-{[2-(dietoxi-foszfinil)-etil]-(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino}-butil]-karbaminsav-terc-butil-észtert kapunk sárga, viszkózus olaj formájában.

16,8 g (35 mmol) [4-{[2-(dietoxi-foszfinil)-etil]-(2-etoxi-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino}-butil]-karbaminsav-terc-butil-észtert 100 ml 96%-os hangyasavban oldunk nitrogénatmoszférában, és az oldatot szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban koncentrálnak. A kapott sűrű, sárga olajat 125 ml abszolút etanolban oldjuk, és cseppenként 1,5 óra alatt 17 ml (98 mmol) diizopropil-etil-amin 375 ml abszolút etanollal készült oldatához adjuk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban koncentrálnak, a maradékot 150 ml kloroformban oldjuk, szilikagélén preadszorbeáljuk, és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk (9 cm átmérőjű oszlop, gradienseluáció 5–10% metanolt tartalmazó diklór-metánnal). 9,65 g (83%) [2-(9,10-dioxo-2,7-diaza-biciklo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)-etil]-foszfonsav-dietil-észtert kapunk halvány-sárga, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 103–105 °C.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3440, 3230, 1795;

Tömegspektrum (+FAB): 331 (MH^+ , 100), 109 (31);

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,14 (széles s, NH), 4,16–4,05 (m, 6H), 3,39–3,36 (m, 4H), 2,17 (kettős t, J=19 és 7,5 Hz, 2H), 1,74–1,68 (m, 4H), 1,33 (t, J=7 Hz, 6H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ összegképlet alapján:

számított: C=50,91%, H=7,02%, N=8,48%;

talált: C=50,76%, H=6,82%, N=8,37%.

7,60 g (23 mmol) [2-(9,10-dioxo-2,7-diaza-biciklo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)-etil]-foszfonsav-dietil-észter 300 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal készült oldatához nitrogénatmoszférában 25 g (160 mmol) bróm-trimetil-szilánt adunk. A reakcióelegyet 25 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban koncentrálnak. A kapott sötét, rozsdaszínű olajat 250 ml vízben oldjuk. A vizes oldatot háromszor 250 ml dietil-éterrel mossuk, majd vákuumban koncentrálnak. A kapott sárga-narancssárga, szilárd anyagot 100 ml vízből átkristályosítjuk. 3,80 g (60%) [2-(9,10-dioxo-2,7-diaza-biciklo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)-etil]-foszfonsav-hidrátot kapunk sárgásbarna, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 266–271 °C (bomlás közben).

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3350, 3260, 1800;

Tömegspektrum (–FAB): 273 (M–H);

^1H -NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): δ 8,32 (széles s, NH), 3,94–3,87 (m, 2H), 3,31–3,28 (m, 2H), 3,22–3,18 (m, 2H), 1,96–1,87 (m, 2H), 1,61–1,49 (m, 4H).

Elemanalízis-eredmények a $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C=41,10%, H=5,86%, N=9,59%;

talált: C=41,22%, H=5,76%, N=9,65%.

A 7. és 8. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

A példa száma	A vegyület neve
13.	[(E)-3-(7,8-dioxo-2,5-diaza-biciklo[4.2.0]okt-1(6)-en-1-il)-1-propenil]-foszfonsav
14.	[3-(7,8-dioxo-2,5-diaza-biciklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-il)-propil]-foszfonsav

Vizsgálataink szerint a találmány szerinti vegyületek kompetitív NMDA-antagonisták, amivel patkány-agy-homogenizátumban képesek gátolni egy ismert kompetitív NMDA-antagonista, a 3-(2-karboxi-piperazinil-4-il)-propil-1-foszfonsav (CPP) NMDA-receptorokhoz való kötődését. A vizsgálatot Murphy és munkatársai [J. Pharmacol. Exp. Therap. 240 (3), 778 (1987)] eljárása szerint végezzük oly módon, hogy a patkány-agy-homogenizátumot – amelyből az endogén glutamátot eltávolítottuk – (^3H)CPP-vel (8 nmol), a vizsgálandó vegyülettel, majd pufferrel inkubáljuk, mindegyik inkubálást 15 percen keresztül végezzük 23 °C-on, ily módon 2 ml végtérfigatát kapunk. A vizsgálandó vegyület által kiszorított radioaktív ligandum mennyiségét az NMDA által helyettesített radioaktív ligandum százalékában fejezzük ki. A dózis-hatás-görbe kiértékelésével meghatározzuk a vizsgálandó vegyület azon gátló koncentrációját, amelyben a vizsgált anyag a jelzett CPP 50%-át szorítja ki.

A találmány szerinti vegyületek tulajdonságait közvetlenül is meghatároztuk, az egyes vegyületek NMDA-antagonista tulajdonságainak kimutatásával, 18–22 gramm testtömegű hím Swiss-albino egerekben (CD-1 törzs, Charles River) 18 óra tápmegvonás után. Az egereket a vizsgálat előtt 30 percen keresztül szoktattuk a megfigyelőkamrához. Az egereket a vizsgálandó vegyületekkel előkezeltük, majd 30 perc múlva 195 mg/kg ip. dózisban NMDA-val kezeltük az állatokat, ez a dózis a generalizált izomgörcs ED_{90} dózisa. Az egereket ezután 30 percen keresztül megfigyelés alatt tartottuk, és feljegyeztük a generalizált izomgörcs fellépésének latenciáidejét (a combokon kontrollálhatóan hátsóláb-karmolások és/vagy törzsizmok akaratlan mozgása, a kiegyenesedési reflex egyidejű elvesztésével) és a pusztulást. Az utóbbiból a túlélés ED_{50} értékét meghatároztuk. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek képviselői esetében a fenti standard vizsgálati eljárással kapott eredményeket a következő táblázatban közöljük.

Táblázat

A vegyület (a példa száma)	CPP-kötődés IC ₅₀ (μm)	NMDA indukálta pusztulás ED ₅₀ (mg/kg)
1	1,6	>100
1(a)	190	>100
1(b)	2,3	>100
1(c)	10,2	>100
2	5,2	>100
2(a)	19,6	>100
2(b)	>100	>100
3	10,5	>100
3(a)	30	>100
3(b)	50% (100)	>100
4	0,471	28,7
4(a)	>10	>100
4(b)	2,59	>100
4(c)	68% (10)	>30
5	52% (10)	>30
6	1,0	50% (50)
6(a)	>10	>150
7	0,092	6,2
8	0,030	2,1
9	0,019	1,8
9(a)	0,28	50% (5)
9(b)	>1	>10
9(c)	>10	>5
10	0,55	>20
10(a)	0,34	>20
11	0,038	>10
11(a)	40% (10)	>5
12	0,041	80% (5)

(Ahol a CPP kötődésének megakadályozását százalékos értékkel fejeztük ki, ezt az értéket a zárójelben megadott μm/literes koncentrációértéknél mértük. Hasonlóképpen, ha a pusztulás gátlását százalékban fejeztük ki, a dózist zárójelben megadtuk.)

A fenti eredmények szerint megállapíthatjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek képesek az NMDA indukálta pusztulás antagonizálására egerekben in vivo. A találmány szerinti vegyületek egy ismert kompetitív NMDA-antagonistával, a 3-(2-karboxi-piperazinil-4-il)-propil-1-foszfonsavval (CPP) versenyeznek annak kötődési helyeiért. A találmány szerinti vegyületek ezért kompetitív NMDA-antagonisták.

A találmány szerinti vegyületek megakadályozzák az NMDA indukálta pusztulást, fenti tulajdonságuk következtében CNS-rendellenességek, például görcsök, agysejtkárosodások és hasonló idegi degeneratív rendellenességek, többek között szenilis elmebaj, Alzheimer-kór, Huntingdon-korea, gutaütés, hipoglikémia, agyi bé-

nulás, agyi iszkémia, epilepszia és olivo-ponto kisagyi atrofia kezelésére alkalmazhatók.

A fentiek következtében a találmány értelmében az agyban és a gerincoszlopban lévő NMDA-receptorok izgató hatású aminosavak általi túlzott serkentésével indukált neurodegeneratív rendellenességek úgy előzhető meg, hogy a fenti rendellenességekben szenvedő betegek beadjuk a találmány szerinti NMDA-antagonista vegyületet görcsoldó vagy neuroprotektív hatást kifejtő mennyiségben.

A találmány szerinti vegyületeket tisztán vagy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokkal adagolhatjuk a kezelendő betegnek. A hordozóanyag szilárd vagy cseppfolyós halmazállapotú lehet. Ennek megfelelően a találmány gyógyászati készítmények előállítására is vonatkozik, amelyek egy fent definiált (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját és egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaznak.

A szilárd hordozóanyag alatt egy vagy több anyagot értünk, amelyek ízesítőszerként, csúsztatóanyagként, szolubilizáló-, szuszpendáló-, töltőanyagként, nedvesítőszerként, kompressziós adalékként, kötőanyagként vagy tablettaszétesést elősegítő anyagként is szerepelhetnek. A szilárd hordozóanyagok továbbá kapszulázásra alkalmas anyagok is lehetnek. A porkészítményekben a hordozóanyag finom eloszlású szilárd anyag, amelyet a finom eloszlású hatóanyaggal összekeverünk. A tablettákban a hatóanyagot a megfelelő kompressziós tulajdonságokkal rendelkező hordozóanyag megfelelő mennyiségeivel keverjük össze, és a kívánt alakra és méretre kompresszáljuk. A porok és tabletták előnyösen 99%-ig tartalmazhatnak hatóanyagot. Szilárd hordozóanyagként például kalcium-foszfátot, magnézium-sztearátot, talkumot, cukrokat, laktózt, dextrint, keményítőt, zselatint, cellulózt, metil-cellulózt, nátrium-karboxi-metil-cellulózt, poli(vinil-pirrolidont), alacsony olvadáspontú viaszokat és ioncserélő gyantákat alkalmazhatunk.

Cseppfolyós hordozóanyagokat alkalmazhatunk az oldatok, szuszpenziók, emulziók, szirupok, elixírek és nyomás alatti készítmények előállítására. A hatóanyagot a gyógyászatilag elfogadható cseppfolyós hordozóanyagban, például vízben, szerves oldószerben, ezek elegyeiben vagy gyógyászatilag elfogadható olajokban, vagy zsírokban oldhatjuk vagy szuszpendálhatjuk. A cseppfolyós hordozóanyag egy vagy több megfelelő gyógyászati adalékanyagot, például szolubilizálószer, emulgeálószer, puffert, konzerválószer, édesítőszer, ízesítőanyagot, szuszpendálószer, sűrítőanyagot, színezőanyagot, viszkozitásszabályozót, stabilizátort vagy ozmózisnyomás-szabályozót is tartalmazhat. Cseppfolyós hordozóanyagként orális vagy parenterális adagolásra például vizet (amely valamely fenti adalékanyagot, például cellulózzármazékot tartalmazhat, előnyösen nátrium-karboxi-metil-cellulóz-oldat lehet), alkoholokat (például egyértékű alkoholokat vagy többértékű alkoholokat, például glikolokat) és ezek származékait, valamint olajokat (például frakcionált kókuszolajat vagy arachisolajat) alkalmazhatunk. Parenterális adagolásra

a hordozóanyag olajsav-észter is lehet, mint például etil-oleát vagy izopropil-mirisztát. Parenterális adagolásra a steril, cseppfolyós halmazállapotú készítményekben steril, cseppfolyós hordozóanyagokat alkalmazunk. A cseppfolyós hordozóanyag a nyomás alatti készítményekben például halogénezett szénhidrogén vagy egyéb, gyógyászatiilag elfogadható hajtóanyag lehet.

A steril oldatok vagy szuszpenziók formájában lévő cseppfolyós gyógyászati készítményeket például intramuszkulárisan, intraperitoneálisan vagy szubkután módon adott injekciók formájában alkalmazhatjuk. A steril oldatokat intravénásan is adagolhatjuk. A vegyületeket orálisan is adagolhatjuk cseppfolyós vagy szilárd készítmények formájában.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen egységdózisformában, például tabletták vagy kapszulák formájában lehetnek. Az ilyen formákban a készítmények megfelelő mennyiségű hatóanyagot tartalmazó aldózisokra lehetnek osztva. Az egységdózisformák csomagolt készítmények, például csomagolt porok, csövek, ampullák, előre töltött fecskendők vagy folyadékot tartalmazó zacskók lehetnek. Egységdózisforma lehet például egy kapszula vagy tableta maga, vagy megfelelő számú fenti készítményt tartalmazó csomagolt forma.

A CNS rendellenességek kezelésére beadandó hatóanyag mennyiségét mindig az adott körülményektől függően az orvosnak kell meghatározni úgy, hogy az adott NMDA-antagonista mennyiségét fokozatosan kell emelni a betegben, orális adagolás esetén mintegy 1 mg/kg és 20 mg/kg közötti dózistartományban, amíg a kívánt hatást elérjük. A fenntartó dózistartományt ez után a kívánt hatás elérésének megfelelően módosíthatjuk mintegy 1–100 mg/nap tartományban. Hasonló módszert követünk az intravénás vagy intramuszkuláris adagolás esetén is a hatásos dózistartomány megállapítására. Ha a találmány szerinti vegyületeket profilaktikusan alkalmazzuk a felismerési funkciók romlásának megakadályozására, mint például az Alzheimer-kór esetében, sokkal szubjektívebb megközelítést kell alkalmaznunk, például a gyógyszer dózisát a javuló memóriaválaszok vagy az izgató aminosavreceptorok túlstimulálásának enyhítésével összefüggő hasonló kívánt hatáshoz viszonyítva kell értékelnünk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport,

R² jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport vagy 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport,

vagy

R¹ és R² együtt Z csoportot jelentenek, amely –CH₂CH₂–, –CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂– vagy –CH₂C(R⁸)(R⁹)–C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂– csoport lehet, ahol

R⁶, R⁸ és R¹⁰ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoport, és

R⁷, R⁹ és R¹¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2–6 szénatomos alkenilcsoport, és

X jelentése –CO₂R³, ahol

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

–P(O)(OR⁴)(OR⁵), amelyben

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-csoport; vagy 5-tetrazolilcsoport –

és gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R¹ jelentése a fent megadott és

–OR¹² jelentése alkoxi- vagy aralkoxics csoport mint távozócsoport – egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben

R², A és X jelentése a fent megadott –

vagy annak sójával vagy védett formájával reagáltatunk, és az adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag elfogadható só formájában izoláljuk; vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben X, R² és R¹² jelentése a fent megadott – vagy annak sóját vagy védett formáját egy (V) általános képletű vegyülettel – a képletben

R¹ jelentése a fent megadott –

reagáltatunk, és az adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk; vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R¹ és R² együtt Z csoportot jelentenek, és

A és X jelentése a fent megadott –

egy (VI) általános képletű vegyületet – a képletben az

R¹²-k jelentése azonosan vagy eltérően a fent megadott –

egy (VII) általános képletű vegyülettel – a képletben X jelentése a fent megadott, vagy annak védett formája,

Z és A jelentése a fent megadott – vagy sójával reagáltatunk, és az adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R¹ és R² együtt Z csoportot jelentenek egy (VIII) általános képletű vegyületből – a képletben

X, Z, R¹² és A jelentése a fent megadott vagy X védett formában van,

P jelentése amino-védőcsoport, amely előnyösen szelektíven eltávolítható, ha X védve van – vagy sójából

– adott esetben szelektíven – eltávolítjuk az amino-védőcsoportot, és ciklizáljuk a vegyületet, és az

- X csoportban adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk, vagy
- e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
X jelentése 5-tetrazolilcsoport,
egy (IX) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 és A jelentése a fent megadott – egy alkáli-fém-aziddal vagy tetrabutil-ón-aziddal reagáltatunk, vagy
- f) olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében R^3 vagy R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, egy R^3 vagy R^4 és R^5 helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet dezalkilezünk, és kívánt esetben
- i) egy só formájában kapott (I) általános képletű vegyületet savval kezelve szabad savvá alakítunk, vagy
- ii) egy sav formájában kapott (I) általános képletű vegyületet bázissal sóvá alakítunk.
(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
 R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil- vagy benzilcsoport, és R^2 allil- vagy metil-allil-csoport is lehet, vagy
- R^1 és R^2 együtt $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$ csoportot jelentenek, ahol
 R^6 , R^8 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoport, és
 R^7 , R^9 és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.
(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
A jelentése 1–4 szénatomos alkilén-csoport vagy transz-2-butenilén-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.
(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)
4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
X jelentése karboxilcsoport, foszfonilcsoport vagy 5-tetrazolilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.
(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás
{2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil}-foszfonsav;
{2-(4,4-dimetil-8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil}-foszfonsav;
2-[(1H-tetrazol-5-il)-metil]-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-8,9-dion;
- 2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-8,9-dion;
vagy gyógyszerileg elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.
(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)
6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek alkálifém-, alkáliföldfém- vagy ammóniumsói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)
7. Eljárás gyógyszerileg készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 , A és X jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy annak egy gyógyszerileg elfogadható sóját a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyszerileg készítménnyé formáljuk.
(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)
8. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben
 R^1 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport,
 R^2 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, vagy 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport, vagy
 R^1 és R^2 együtt Z csoportot jelentenek, amely $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$ csoport lehet, ahol
 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} és R^{11} jelentése hidrogénatom;
A jelentése 1–6 szénatomos alkilén-csoport vagy 2–6 szénatomos alkenilén-csoport, és
X jelentése $-\text{CO}_2\text{R}^3$, ahol
 R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, amelyben
 R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;
3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-csoport vagy 5-tetrazolilcsoport –
és gyógyszerileg elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 jelentése a fent megadott és $-\text{OR}^{12}$ jelentése alkoxi- vagy aralkoxicsoporth mint távozócsoport – egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben
 R^2 , A és X jelentése a fent megadott –
vagy annak sójával vagy védett formájával reagáltatunk, és az adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszerileg elfogadható só formájában izoláljuk; vagy
- b) egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben X, R^2 és R^{12} jelentése a fent megadott –
vagy annak sóját vagy védett formáját egy (V) általános képletű vegyülettel – a képletben

- R^1 jelentése a fent megadott – reagáltatunk, és az adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk; vagy
- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 és R^2 együtt Z csoportot jelentenek, és A és X jelentése a fent megadott – egy (VI) általános képletű vegyületet – a képletben az R^{12} -k jelentése azonosan vagy eltérően a fent megadott – egy (VII) általános képletű vegyülettel – a képletben X jelentése a fenti megadott vagy annak védett formája, Z és A jelentése a fenti megadott – vagy sójával reagáltatunk, és az adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk, vagy
- d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 és R^2 együtt Z csoportot jelentenek egy (VIII) általános képletű vegyületből – a képletben X, Z, R^{12} és A jelentése a fent megadott vagy X védett formában van, P jelentése amino-védőcsoport, amely előnyösen szelektíven eltávolítható, ha X védve van – vagy sójából – adott esetben szelektíven – eltávolítjuk az amino-védőcsoportot, és ciklizáljuk a vegyületet, és az X csoportban adott esetben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk, vagy
- e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X jelentése 5-tetrazolilcsoport, egy (IX) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 és A jelentése a fent megadott – egy alkálifém-aziddal vagy tetra-butil-ón-aziddal reagáltatunk, vagy
- f) olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében R^3 vagy R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, egy R^3 vagy R^4 és R^5 helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet dezalkilizünk, és kívánt esetben
- i) egy só formájában kapott (I) általános képletű vegyületet savval kezelve szabad savvá alakítunk, vagy
- ii) egy sav formájában kapott (I) általános képletű vegyületet bázissal sóvá alakítunk.
(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)
9. A 8. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, metil-allil- vagy benzilcsoport, és R^2 allil- vagy metil-allil-csoport is lehet, vagy R^1 és R^2 együtt $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$ csoportot jelentenek, ahol R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} és R^{11} jelentése hidrogénatom, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.
(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)
10. A 8. vagy 9. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy transz-2-butenilén-csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.
(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)
11. A 8–10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X jelentése karboxilcsoport, foszfonicsoport vagy 5-tetrazolilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.
(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)
12. A 8. igénypont szerinti eljárás
- N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)- β -alanin;
N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil-glicin-etil-észter;
2-{2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-etil}-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion;
N-[2-(metil-amino)-3,4-dioxo-1-ciklobutenil]- β -alanin;
N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-N-(2-propenil)-glicin;
N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-N-(2-metil-2-propenil)-glicin;
{2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-etil}-foszfonsav;
{[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-amino]-metil}-foszfonsav;
{3-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-propil}-foszfonsav;
{4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-butil}-foszfonsav;
{(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil-1-il)-amino]-2-butenil}-foszfonsav;
{2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-metil-amino]-etil}-foszfonsav;
{[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-metil-amino]-metil}-foszfonsav;
{2-(7,8-dioxo-2,5-diaza-biciklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-il)-etil}-foszfonsav;
{2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil}-foszfonsav;
{3-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-propil}-foszfonsav;
{(E)-3-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-1-propenil}-foszfonsav;
8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-ecetsav;
3-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-propánsav;
N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-glicin;
4-[2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-amino]-butánsav;
3-{[3,4-dioxo-2-(benzil-amino)-1-ciklobutenil]-amino}-propánsav;
N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-N-benzil-glicin;
[2-(9,10-dioxo-2,7-diaza-biciklo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)-etil]-foszfonsav;
- 60 vagy gyógyszeriatilag elfogadható sóik előállítására,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)

13. A 8–12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek alkálifém-, alkáliföldfém- vagy ammóniumsói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)

14. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 8. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 , A és X jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy annak egy gyógyászatiilag elfogadható sóját a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé formáljuk.

(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)

15. (I) általános képletű vegyületek – a képletben R^1 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, vagy 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport, vagy

R^1 és R^2 együtt Z csoportot jelentenek, amely $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(R^6)(R^7)CH_2-$ vagy $-CH_2C(R^8)(R^9)-C(R^{10})(R^{11})CH_2-$ csoport lehet, ahol

R^6 , R^8 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoport, és

R^7 , R^9 és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2–6 szénatomos alkenilcsoport, és

X jelentése $-CO_2R^3$, ahol

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

$-P(O)(OR^4)(OR^5)$, amelyben

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-csoport vagy 5-tetrazolilcsoport –

és gyógyászatiilag elfogadható sóik.

(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)

16. A 15. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, allil-, metallil- vagy benzilcsoport, vagy

R^1 és R^2 együtt $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(R^6)(R^7)CH_2-$ vagy $-CH_2C(R^8)(R^9)-C(R^{10})(R^{11})CH_2-$ csoportot jelentenek, ahol

R^6 , R^8 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoport, és

R^7 , R^9 és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport.

(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)

17. A 15. vagy 16. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy transz-2-butenilcsoport.

(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)

18. A 15–17. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X jelentése karboxilcsoport, foszfonilcsoport vagy 5-tetrazolilcsoport.

(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)

19. A 15. igénypont szerinti vegyületek közül a {2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil}-foszfonsav;

{2-(4,4-dimetil-8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil}-foszfonsav;

2-[(1H-tetrazol-5-il)-metil]-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-8,9-dion;

2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-8,9-dion;

vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik.

(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)

20. A 15–19. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkálifém-, alkáliföldfém- vagy ammóniumsói.

(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)

21. Gyógyászati készítmények, amelyek valamely, a 15. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet – a képletben

R^1 , R^2 , A és X jelentése a 15. igénypontban megadott –

vagy annak egy gyógyászatiilag elfogadható sóját és a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmaznak.

(Elsőbbsége: 1991. 12. 17.)

22. (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, vagy 7–12 szénatomos fenil-alkil-csoport,

vagy

R^1 és R^2 együtt Z csoportot jelentenek, amely $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(R^6)(R^7)CH_2-$ vagy

$-CH_2C(R^8)(R^9)-C(R^{10})(R^{11})CH_2-$ csoport lehet, ahol

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} és R^{11} jelentése hidrogénatom,

A jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 2–6 szénatomos alkenilcsoport, és

X jelentése $-CO_2R^3$, ahol

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

$-P(O)(OR^4)(OR^5)$, amelyben

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-csoport vagy 5-tetrazolilcsoport –

és gyógyászatiilag elfogadható sóik.

(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)

23. A 22. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, allil-, metallil- vagy benzilcsoport, vagy
 R^1 és R^2 együtt $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$ csoportot jelentenek, ahol
 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} és R^{11} jelentése hidrogénatom.
(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)
24. A 22. vagy 23. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében
A jelentése 1–4 szénatomos alkilén-csoport vagy transz-2-butenilén-csoport.
(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)
25. A 22–24. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében
X jelentése karboxilcsoport, foszfonilcsoport vagy 5-tetrazolilcsoport.
(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)
26. A 22. igénypont szerinti vegyületek közül az
N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)- β -alanin;
N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-glicin-etil-észter;
2-{2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-etil}-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion;
N-[2-(metil-amino)-3,4-dioxo-1-ciklobutenil]- β -alanin;
N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-N-(2-propenil)-glicin;
N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-N-(2-metil-2-propenil)-glicin;
{2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-etil}-foszfonsav;
{[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-amino]-metil}-foszfonsav;
{3-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-propil}-foszfonsav;
{4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-amino]-butil}-foszfonsav;
{(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil-1-il)-amino]-2-butenil}-foszfonsav;
{2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-metil-amino]-etil}-foszfonsav;
{[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobuten-1-il)-metil-amino]-metil}-foszfonsav;
5 {2-(7,8-dioxo-2,5-diaza-biciklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-il)-etil}-foszfonsav;
{2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil}-foszfonsav;
{3-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-propil}-foszfonsav;
{(E)-3-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-1-propenil}-foszfonsav;
8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-ecet-sav;
15 3-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-propánsav;
N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-glicin;
4-[2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-amino]-butánsav;
3-{[3,4-dioxo-2-(benzil-amino)-1-ciklobutenil]-amino}-propánsav;
20 N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciklobutenil)-N-benzil-glicin;
[2-(9,10-dioxo-2,7-diaza-biciklo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)-etil]-foszfonsav;
vagy gyógyászatilag elfogadható sóik.
25 (Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)
27. A 22–26. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkálifém-, alkáliföldfém- vagy ammóniumsói.
(Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)
28. Gyógyászati készítmények, amelyek valamely, a 22. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet – a képletben
 R^1 , R^2 , A és X jelentése a 22. igénypontban megadott – vagy annak egy gyógyászatilag elfogadható sóját és a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmaznak.
35 (Elsőbbsége: 1991. 01. 22.)

