



(19) Országkód

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 03438

(22) A bejelentés napja: 1995. 12. 01.

(30) Elsőbbségi adatok:

P 44 43 168.6 1994. 12. 05. DE

(40) A közzététel napja: 1996. 11. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 04. 28.

(11) Lajstromszám:

214 683 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 211/90

(72) Feltalálók:

dr. Fey, Peter, Wuppertal (DE)
dr. Junge, Bodo, Wuppertal (DE)
dr. Kaulen, Johannes, Boffzen (DE)
dr. van Laak, Kai, Köln (DE)
dr. Meier, Heinrich, Kobe (JP)
dr. Mittendorf, Joachim, Wuppertal (DE)
dr. Schohe-Loop, Rudolf, Wuppertal (DE)

(73) Szabadalmaz:

BAYER Ag., Leverkusen (DE)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás fenilcsoporttal szubsztituált 1,4-dihidro-piridin-3,5-dikarbonsav-származékok enantiomerjeinek előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya nagy szelektivitású eljárás az (I) általános képletű halogén-fenil-csoporttal szubsztituált 1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-észterek tiszta enantiomerjeinek és ezek sóinak előállítására, ahol a képletben

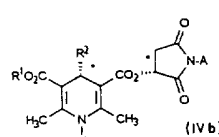
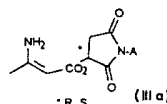
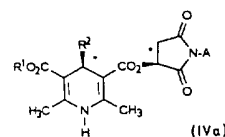
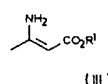
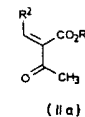
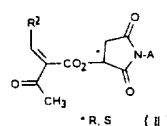
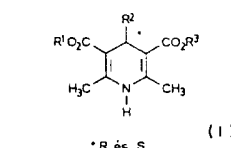
R¹ és R³ jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, amely adott esetben alkoxycsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R¹ és R³ jelentése cikloalkilcsoport, és

R² jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben R⁴ és R⁵ jelentése azonos vagy eltérő halogénatom vagy ciano-, nitro-, trifluor-metilcsoport és adott esetben a szubsztituensek egyike hidrogénatomot jelent.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy (II) általános képletű benzilidén-származékok tiszta enantiomerjeit vagy a (IIa) általános képletű benzilidén-származékokat, ahol a képletben

R¹ és R² jelentése a fentiekben megadottal azonos, és

A jelentése benzilcsoport



R⁶ és R⁷ jelentése azonos vagy eltérő hidrogén-atom, fenilcsoport vagy alkilcsoport és

R⁸ jelentése alkilcsoport vagy fenilcsoport,

a (II) általános képletű benzilidén-származékok tiszta enantiomerjeinek esetében valamely (III) általános képletű amino-krotonsav-észterrel, és a (IIa) általános képletű benzilidén-származékok esetében a megfelelő (IIIa) általános képletű amino-krotonsav-észterek tiszta enantiomerjeivel reagáltatják közömbös oldószerben, adott esetben egy bázis jelenlétében, ahol a képletekben

R¹ és A jelentése a fentiekben megadott,

majd a kapott (IVa) és (IVb) általános képletű 1,4-dihidro-piridin tiszta diasztereomerekben, ahol a képletekben

R¹ és R² és A jelentése a fentiekben megadott,

enyhe reakciókörülmények között gyenge bázissal az almasav-imidcsoportot felszakítják, ahol az alkalmazott bázis mennyisége 1–5 mol, a (IV) általános képletű vegyületek 1 móljára számítva, majd adott esetben a szabad savakat elkülönítik, és a kapott szabad karbonsavakat szokásos módon észterezik.

A találmány tárgyát szelektív eljárás képezi fenilcsoporttal szubsztituált 1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-származékok tiszta enantiomerjeinek előállítására.

A találmány szerinti eljárással az I általános képletű vegyületeket állítjuk elő, ahol a képletben

R¹ és R³ jelentése egymástól függetlenül azonos vagy eltérő egyenes vagy elágazó láncú, 1–8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R¹ és R³ jelentése 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, és

R² jelentése a általános képletű csoport, amelyben

R⁴ és R⁵ jelentése azonos vagy eltérő halogén-atom vagy ciano-, nitro-, trifluor-metilcsoport és adott esetben a szubsztituensek egyike hidrogénatomot jelent.

A találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy II általános képletű benzilidén-származékok tiszta enantiomerjeit vagy a IIa általános képletű benzilidén-származékokat, ahol a képletben

R¹ és R² jelentése a fentiekben megadottal azonos, és

A jelentése benzilcsoport,

R⁶ és R⁷ jelentése azonos vagy eltérő hidrogén-atom, fenilcsoport vagy 1–5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport és

R⁸ jelentése 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy fenilcsoport,

a II általános képletű benzilidén-származékok tiszta enantiomerjeinek esetében valamely III általános képletű amino-krotonsav-észterrel, és a IIa általános képletű benzilidén-származékok esetében a megfelelő IIIa általános képletű amino-krotonsav-észterek tiszta enantiomerjeivel reagáltatjuk közömbös oldószerben, adott esetben egy bázis jelenlétében, ahol a képletekben

R¹ és A jelentése a fentiekben megadott, majd a kapott IVa és IVb általános képletű 1,4-dihidropiridin tiszta diasztereomerben, ahol a képletekben

R¹, R² és A jelentése a fentiekben megadott, enyhe reakciókörülmények között gyenge bázissal az almasav-imidcsoportot felszakítjuk, ahol az alkalmazott bázis mennyisége 1–5 mol, a IV általános képletű vegyületek 1 móljára számítva, majd adott esetben a szabad savakat elkülönítjük, és a kapott szabad karbonsavakat szokásos módon észterezzük.

15 Az Angew. Chem. 103, 1587–1605, (1991) irodalmi helyen leírják, hogy az 1,4-dihidropiridin-származékok esetében a farmakológiai hatás szempontjából, vagyis, hogyha a vegyületeket kalcium antagonistaként vagy agonistaként adagoljuk, akkor az abszolút sztereo-szerkezetnek igen nagy jelentősége van, ugyanezen a helyen ismertetik a tiszta enantiomerek előállítási módszerét is. Az ismert megoldások súlypontját a királis segédanyagokkal képzett diasztereomer észterek szétválasztása képezi, noha az eljárásnál fellépő nehézségek, valamint a királis segédanyagoknak a molekulába való bevitele és ezek leszakítása a segédanyagok kiválasztását megnehezíti és a hibalehetőséget megnöveli. Különösen a segédanyagok leszakítása nemegyszer igen jelentős technikai és kémiai megterhelést jelent, ugyanakkor az eljárás hozama nem kielégítő.

20 Meglepő módon azt találtuk, hogy almasavimideket segédanyagként alkalmazva az eljárást nagy szelektivitásúvá tehetjük.

25 A találmány szerinti eljárást az (A) és (B) reakcióvázlattal szemléltethetjük.

30 Meglepő módon a találmány szerinti eljárással az I általános képletű optikailag aktív vegyületeket elegáns megoldással igen nagy tisztaságban enantiomerek formájában kapjuk, ugyanakkor a művelet kedvező hozammal végezhető el.

40 Ellentétben a technika állásából ismert megoldással, a találmány szerinti eljárás segítségével a szubsztituált 4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-származékok tiszta enantiomerjeit nagy szelektivitással állíthatjuk elő oly módon, hogy almasavimid csoportokat használunk segédanyagként a IVa és IVb általános képletű vegyületekben, amely vegyületek tiszta enantiomereként képződnek. Az almasavimideket egyetlen kémiaiailag jól végrehajtható reakciólépéssel nyerhetjük a megfelelő (R)- vagy (S)-almasavakból.

45 A találmány szerinti eljárás ezen túlmenően azért is kedvező, minthogy a technika állásával ellentétben a segédanyagként alkalmazott almasavimidek könnyen beépíthetők a II általános képletű benzilidén-vegyületekbe vagy a IIIa általános képletű amino-krotonsav-észter-származékokba. Ezen túlmenően az almasavimid csoportokat mindegyik származékból elegáns módon igen enyhe reakciókörülmények között gyenge bázissal szelektív módon leszakíthatjuk. Ezen kívül a IV és IVa általános képletű vegyületek almasavimid csoportjaiban

lévő A csoport jelentésének változtatásával a dihidropiridin-származékok előállításának problémái megoldható. Az almasavimid csoportok merev gyűrűs szerkezete következtében a IV/IVa általános képletű dihidropiridin-származékok tiszta enantiomerjei igen jó hozammal kristályosíthatók, ezen kívül az egyes enantiomerek kristályosodási viselkedése egymástól lényegesen különbözik.

Ezen előnyök, amelyek végső soron az I általános képletű vegyületek igen kedvező hozamát biztosítják, semelyik ismert segédanyaggal nem érhetők el.

A találmány szerinti eljárás további előnye, hogy a művelet költségei igen alacsonyak, az egymást követő reakciólépések igen kevés műveletből állnak, nem költségesek és az egyes közbelső lépések kedvező hozammal és nagy diasztereomer, illetőleg enantiomer szelektivitással végezhetők el.

A találmány szerinti megoldás elvileg a dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-származékok tiszta enantiomerjeinek előállítására alkalmas.

A IIa és IIIa általános képletű vegyületek reakciójánál oldószerként bármely közömbös szerves oldószer használható, amelyek az adott reakciókörülmények között jelen lévő komponensekkel nem lépnek reakcióba. Előnyös oldószerként említjük meg ezek közül az alkoholokat, mint a metanolt, etanolt, propanolt vagy izopropanolt, továbbá az étereket, mint dietil-éter, dioxán, tetrahydrofurán, glikol-dimetil-éter, vagy dietilén-glikol-dimetil-éter, az acetonitrilt vagy oldószerként alkalmazhatók az amidok, így hexametil-foszforsav-triamid vagy dimetil-formamid vagy az ecetsav, továbbá az észterek, mint etil-acetát vagy a halogénezett szénhidrogének, mint metilén-klorid, széntetraklorid vagy a szénhidrogének, így benzol, xilol vagy toluol. Az említett oldószerkelegyet is alkalmazhatjuk. Oldószerként előnyösen izopropanol használható.

A reakció hőmérsékletét széles tartományban változtathatjuk. Általában 20 °C és 120 °C között dolgozunk, a hőmérséklet értéke előnyösen 60 °C és 90 °C között van.

A reakciólépéseket végezhetjük normál nyomáson, de magasabb vagy csökkentett nyomáson is (így 0,50–80 bar között). Általában normál nyomáson dolgozunk.

A II és III általános képletű vegyületekkel végzett reakciónál oldószerként előnyösen etil-acetátot vagy izopropanolt használunk.

A IIa általános képletű vegyületek részben ismertek vagy szokásos módszerrel állíthatók elő, így például a megfelelő aldehidet ecetsav-2-alkoxi-alkil-észterrel reagáltatjuk.

A IIIa általános képletű vegyületek ismertek.

A II általános képletű benzilidén-származékok tiszta enantiomerjei újak és könnyen előállíthatók; e vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely V általános képletű aldehid-származékot, ahol a képletben

R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos,

valamely VI általános képletű acetecet-észter tiszta enantiomerjével reagáltatjuk, ahol a képletben A jelentése a fentiekben megadottal azonos, a reakciót közöm-

bös oldószerben, valamely bázis és egy karbonsav jelenlétében végezzük.

Az első lépéshez oldószerként használhatunk bármely közömbös szerves oldószerkelegyet, amelyek a reakció körülményei között változatlanok maradnak. Az előnyösen alkalmazható oldószerkelegyek közül megemlítjük az alkoholokat, mint metanolt, etanolt, propanolt vagy izopropanolt, vagy az étereket, mint dietil-éter, dioxán, tetrahydrofurán, glikol-dimetil-éter, vagy dietilén-glikol-dimetil-éter, az acetonitrilt vagy oldószerként használhatók az amidok, mint például hexametil-foszforsav-triamid, dimetil-formamid, oldószerként szerepelhetnek továbbá ecetsav vagy különféle észterek, mint etil-acetát vagy a halogénezett szénhidrogének, mint diklór-metán, széntetraklorid vagy szénhidrogének, mint benzol vagy toluol. A fent említett oldószerkelegyeit is használhatjuk. Oldószerként előnyösen diklór-metánt alkalmazunk.

Bázisként az első lépéshez használhatunk előnyösen gyűrűs aminokat, mint például piperidint, 1–3 szénatomos tri- vagy dialkil-aminokat, mint például di- vagy trietil-amint, vagy piridint vagy dimetil-amino-piridint. Előnyös a piperidin használata.

A bázist az aldehid egy móljára számítva általában 0,01–0,10 mol, előnyösen 0,05–0,08 mol mennyiségben használjuk.

Savként alkalmazhatók az 1–4 szénatomos alkilkarbonsavak, mint például ecetsav.

A savat 1 mol aldehidre számítva általában 0,01–0,10 mol, előnyösen 0,05–0,08 mol mennyiségben használjuk.

Az első lépésben a reakció hőmérsékletét széles tartományban változtathatjuk, általában a műveletet 20 °C–120 °C, előnyösen 30–60 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A találmány szerinti eljárást végezhetjük normál nyomáson, magasabb vagy csökkentett nyomáson [így például 0,5·10⁵ Pa–5·10⁵ Pa (0,5–5 bar) között], előnyösen normál nyomáson dolgozunk.

Az V általános képletű aldehid-származékok ismeretek vagy ismert módszerekkel állíthatók elő.

A VI általános képletű vegyületek tiszta enantiomerjei újak, e vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely VII általános képletű (S)- vagy (R)-almasavimidet, ahol a képletben A jelentése a fentiekben megadottal azonos, diketénnel vagy diketén-aceton-adduktummal (2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-on) reagáltatjuk közömbös oldószerben.

Oldószerként általában használhatunk szénhidrogéneket, mint benzolt, toluolt vagy xilolt, előnyösen a toluol használata.

A reakciót 90 °C és 140 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 100 °C és 110 °C között végezzük.

Az átalakítást általában normál nyomáson végezzük, azonban használhatunk túlnyomást vagy csökkentett nyomást is (így például dolgozhatunk 0,5·10⁵ Pa–5·10⁵ Pa 0,5–5 bar nyomás között).

A VII általános képletű származékok tiszta enantiomerjei részben ismertek [lásd például THL 4949, (1990); J. Am. Chem. Soc., 2589 (1989)] vagy pedig e vegyüle-

tek úgy állíthatók elő, hogy az (S)-(-)- vagy (R)-(-)-al-masavat a megfelelő aminnal reagáltatjuk valamely fentiekben említett oldószerben, előnyösen xilolban; a műveletet 100 °C–180 °C közötti, előnyösen 130 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A diketén és a 2,2,6-trietil-1,3-dioxin-4-on vegyület ismert.

A IIIa általános képletű amino-krotonsav-észterek tiszta enantiomerjei újak és például oly módon állíthatók elő, hogy a fentiekben említett VI általános képletű ecetsav-észterek előállításánál in situ ammóniát vagy ammóniumsót adunk az elegyhez.

A műveletnél oldószerként a VI általános képletű vegyületek előállításánál említett oldószereket használhatjuk. Az ammóniumsókkal végzett átalakítást toluolban végezzük, amikor is visszafolyatós hűtő alkalmazásával az elegyet forraljuk és a keletkezett vizet elválasztjuk.

A fenti reakciót 50 °C és 120 °C között, előnyösen 50 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

Az átalakítást általában 0,1·10⁵ Pa–0,5·10⁵ Pa (0,1–0,5 bar) nyomáson végezzük, de végezhetjük a reakciót normál vagy túlnyomáson is (így például 1·10⁵ Pa–5·10⁵ Pa, 1–5 bar nyomáson).

Ammóniumsóként használhatjuk a szerves vagy szervetlen savak ammóniumsóit, így például az ammónium-acetátot vagy az ammónium-formiátot. Előnyös az ammónium-acetát alkalmazása.

Az IV általános képletű vegyületek tiszta enantiomerjei újak és a fentiekben leírtak szerint állíthatók elő.

A IV általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékok tiszta enantiomerjeiből a szubsztituált pirrolidin-2,5-dion-3-il-csoport leszakítását valamely fentiekben említett közömbös oldószerben végezzük. Előnyös az etil-acetát, tetrahidrofuran vagy ezek elegyének alkalmazása.

Bázisként használható általában bármely alkáli-karbonát, mint például nátrium- vagy kálium-karbonát vagy valamely szerves bázis, mint trialkil-amin, így például trietil-amin, N-etil-morfolin, N-metil-piperidin vagy diizopropil-etil-amin vagy dimetil-amino-piridin, 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU) vagy 1,5-diaza-biciklo[4.3.0]non-5-én (DBN). Előnyös az 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én alkalmazása.

A bázist a IV általános képletű vegyületek tiszta enantiomerjeinek 1 móljára számítva 1–5 mol mennyiségben, előnyösen 1–2 mol mennyiségben használjuk.

Az átalakítást 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük.

A reakciót általában normál nyomáson hajtjuk végre. A műveletet végezhetjük azonban túlnyomáson vagy alacsony nyomáson is (így például 0,5–5 bar közötti tartományban).

A szabad savak tiszta enantiomerjeinek elkülönítése nélkül, a IV vagy IVa általános képletű vegyületeket ezt követően valamely segédanyaggal aktiváljuk, a műveletet valamely fentiekben említett oldószerben, etil-acetát jelenlétében végezzük, így a VIII általános képletű vegyületek tiszta enantiomerjeit kapjuk, ahol a képletben R¹ és R² jelentése a fentiekben megadottal azonos és D

jelentése egy aktiváló csoport, így például imidazolil-csoport; majd a kapott VIII általános képletű vegyületet egy utolsó lépésben a megfelelő R³–OH általános képletű alkohollal valamely fentiekben említett bázis jelenlétében, előnyösen N,N-dimetil-amino-piridin jelenlétében az alkohol forráspontjának hőmérsékletén I általános képletű találmány szerinti tiszta enantiomerré alakítjuk.

A karbonsavak aktiválásához segédanyagként előnyösen valamely kondenzálószeret használunk. Célszerűen a szokásos kondenzálószereket, mint karbodiimidet, így N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diizopropil-, N,N'-diciklohexil-karbodiimidet, N-(3-dimetil-amino-izopropil)-N'-etil-karbodiimid-hidrokloridot vagy valamely karbonilvegyületet, mint karbonildiimidazolt vagy 1,2-oxazoliium-vegyületeket, mint 2-etil-5-fenil-1,2-oxazoliium-3-szulfonátot vagy 2-terc-butil-5-metil-izoxazoliium-perklorátot vagy acil-amino vegyületeket, mint 2-etoxi-1-etoxi-karbonil-1,2-dihidro-kinolint vagy propán-foszfonsav-anhidridet vagy klór-hangyasav-izobutil-észtert vagy benzo-triazolil-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluor-foszfónátot használunk. Célszerű az N,N'-diciklohexil-karbodiimid és a karbonil-diimidazol használata.

A segédanyagokat 1 mol szabad karbonsavra számítva általában 1 mol–3 mol, előnyösen 1 mol–1,5 mol mennyiségben alkalmazzuk.

Az eljárást végezhetjük normál nyomáson, ennél magasabb vagy alacsonyabb nyomáson [például 0,5·10⁵ Pa–5·10⁵ Pa (0,5–5 bar) közötti nyomáson], a műveletet előnyösen normál nyomáson végezzük.

A VIII általános képletű aktivált 1,4-dihidro-piridin tiszta enantiomerjei ismert vegyületek vagy fentiek szerint állíthatók elő.

A találmány szerinti eljárással előnyösen olyan I általános képletű tiszta enantiomereket vagy ezek sóit állítjuk elő, amelyek képletében

R¹ és R³ jelentése azonos vagy eltérő egyenes vagy elágazó láncú 1–8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egyenes vagy elágazó láncú 1–5 szénatomos alkoxi- vagy hidroxicsoporttal van szubsztituálva, vagy R¹ és R³ jelentése ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport;

R² jelentése egy a általános képletű csoport, amelyben

R⁴ és R⁵ jelentése azonos vagy eltérő fluoratom, brómatom, klór-, ciano-, etinil-, trifluor-metoxi-, metil-, nitro-, metil-tio-, trifluor-metilcsoport vagy egyenes vagy elágazó láncú 1–3 szénatomos alkoxicsoport, és adott esetben a szubsztituensek egyike hidrogénatomot jelent.

Különösen előnyösek a találmány szerinti I általános képletű vegyületek és ezek sói közül azok, amelyek képletében

R¹ és R³ jelentése azonos vagy eltérő egyenes vagy elágazó láncú 1–8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben metoxi- vagy hidroxicsoporttal van szubsztituálva, vagy R¹ és R² jelentése ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptil-csoport, és

R² jelentése egy (a) általános képletű csoport, amelyben

R⁴ és R⁵ jelentése azonos vagy eltérő fluoratom, klóratom, ciano-, etinil-, trifluor-metoxi-, metil-, metil-tio-, nitro-, trifluor-metil- vagy egyenes vagy elágazó láncú 1–3 szénatomos alkoxi-csoport, és adott esetben a szubsztituensek egyike hidrogénatomot jelent.

A találmány szerinti vegyületek közül különösen előnyösek a (4R)- és (4S)-izopropil-(2-metoxi-etil)-4-(2-klór-3-ciano-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dikarboxilát tiszta enantiomerjei.

A találmány szerinti eljárással nagy szelektivitással ugyanakkor kedvező magas hozammal állíthatjuk elő az I általános képletű 1,4-dihidro-piridinek halogén-fenil-csoporttal szubsztituált tiszta enantiomerjeit, amely vegyületek értékes cerebrális hatásuknál fogva gyógyászati készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.

Kiindulási vegyületek

1. példa (VI képletű vegyület)

(3S)-1-Benzil-3-(3-oxobutiril-oxi)-pirrolidin-2,5-dion

VI-1 képletű vegyület

9,0 g (43,8 mmol) (S)-almasav-N-benzilimidnek [THL, 4949(1990)] 18 ml xilollal készült oldatához 130 °C hőmérsékleten 6,6 g (4,38 mmol) 95 tömeg%-os 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ont csepegtetünk. A keletkező acetont a reakcióelegyből ledesztilláljuk. Az elegyet 2 óra hosszat 130 °C hőmérsékleten tovább keverjük, majd 50 °C-ra lehűtjük és vákuumban betöményítjük. A maradékot kovasavgéllal töltött oszlopon kromatográfia úton tisztítjuk (eluálószerként dietil-éter szerepel). A végterméket tartalmazó frakciókat betöményítve 11,8 g cím szerinti vegyületet kapunk (hozam: 93%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,28 (s, 3H); 2,77 (dd, J = 18 Hz, 5 Hz, 1H); 3,19 (dd, J = 18 Hz, 8 Hz, 1H); 3,56 (s, 2H); 4,68 (AB-System, 2H); 5,49 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H); 7,25–4,742 ppm (m, 5H); enol-H: 11,68 ppm-nél gyenge szingulett).

II. példa

(3S)-3-(3-Amino-krotonil-oxi)-1-benzil-pirrolidin-2,5-dion

IIIa-2 képletű vegyület

1700 g (8,28 mol) (S)-almasav-N-benzilimidnek 6,8 l toluollal készült szuszpenzióját 105 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd mintegy 20 perc alatt 1447 g (8,65 mol) 85 tömeg%-os 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ont adagolunk hozzá, a keletkezett acetont toluollal együtt ledesztilláljuk. A reakcióelegyet további 2 óra hosszat 100–105 °C hőmérsékleten keverjük, amikor is további acetont toluol elegyet desztillálunk le. 1 l toluolt adunk a reakcióelegyhez, majd ezt 70 °C hőmérsékletre lehűtjük. 1207 g (15,7 mol) ammónium-acetát hozzáadása után az elegyet 3 óra hosszat 65 °C hőmérsékleten és 250–300 mbar nyomáson tartjuk, miközben visszafolyató hűtőt és vízelválasztót használunk. Ezután 3,4 l etil-acetátot adunk az elegyhez, ezt szobahőmérsékletre lehűtjük,

telített vizes NaHCO₃-oldattal mossuk, a szerves fázist Na₂SO₄ segítségével szárítjuk, majd az oldószert vákuumban 35–40 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk. A maradékot 4,2 l izopropanollal felvesszük, az oldószert vákuumban 25–65 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk. A maradékot ismét 2,5 l izopropanollal felvesszük, visszafolyató hűtő alkalmazásával a szuszpenziót felforraltjuk, amikor is a szilárd anyag oldatba megy. Az oldatot 5–7 °C hőmérsékletre lehűtjük, 1,8 l vizet adunk hozzá, 3,4 l izopropanol/víz 1:1 térfogatarányú eleggyel mossuk, majd a kapott terméket vákuumban 50 °C hőmérsékleten szárítjuk. Hozam: 1990 g (83%).

Olvadáspont: 104–105 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,94 (s, 3H); 2,71 (dd, J = 18 Hz, 5 Hz, 1H); 3,12 (dd, J = 18 Hz, 8 Hz, 1H); 4,57 (s, 1H); 4,71 (AB-System, 2H); 4,74 (s, széles, 1H); 4,50 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H); 7,20–7,44 (m, 5H); 7,88 ppm (s, széles, 1H).

20 III. példa

II képletű vegyület

(3'S)-2-Acetil-3-(2-klór-3-ciano-fenil)-2-propénsav-(1-benzil-pirrolidin-2,5-dion-3-il)-észter

II-1 képletű vegyület

25 12,6 g (43,6 mmol) I példa szerinti vegyület és 7,2 g (43,6 mmol) 2-klór-3-ciano-benzaldehidnek 80 ml diklór-metánnal készült oldatához 2,46 mg (2,8 mmol) piperidint és 168 mg (2,8 mmol) jégecetot adunk, majd az elegyet 18 óra hosszat visszafolyató hűtő és vízelválasztó alkalmazásával forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a diklór-metános oldatot 40 ml vízzel mossuk, vízmentes NaSO₄-tal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot kovasavgéllal tartalmazó oszlopon kromatográfia úton tisztítjuk (eluálószerként éter szerepel). A végterméket tartalmazó frakciókat betöményítve 13,0 g cím szerinti vegyületet kapunk E/Z izomerek alakjában. (hozam: 68%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,30, 2,51 (2s, 3H); 2,70–2,87 (m, 1H); 3,08–3,33 (m, 1H); 4,63–4,80 (m, 2H); 5,51–5,69 (m, 1H); 7,27–7,92 (m, 9H).

IV. példa

IV képletű vegyület

45 (4R,3'S)-(1-benzil-pirrolidin-2,5-dion-3-il)-(2-metoxi-etil)-4-(2-klór-3-ciano-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dikarboxilát

IV-1 képletű vegyület

A) megoldás:

80,0 g (0,244 mol) II. példa szerint előállított vegyületet és 83,29 g (0,243 mol) 2-acetil-3-(2-klór-3-ciano-fenil)-2-propénsav-2-metoxi-etil-észtert 1100 ml izopropanollal elegyítünk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 8,5 óra hosszat forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a kicsapódó nyers terméket szűrővel elkülönítjük, 100–100 ml izopropanollal kétszer átmoszuk, majd vákuumban 40 °C hőmérsékleten szárítjuk. Az így kapott nyers terméket 200 ml etil-acetátban szuszpendáljuk, majd a szuszpenziót visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, a kapott terméket

szűrőssel elkülönítjük, 40 ml etil-acetáttal mossuk, majd vákuumban 50 °C hőmérsékleten szárítjuk.

Hozam: 57,8 g (41%).

Diasztereomer-felesleg $\geq 99,5\%$ (HPLC, Chiracel OD-H)

Olvadáspont. 239–240 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 2,26 (s, 6H); 2,68 (dd, J = 18 Hz, 5 Hz, 1H); 3,09 (dd, J = 18 Hz, 8 Hz, 1H); 3,16 (s, 3H); 3,37–3,50 (m, 2H); 3,95–4,12 (m, 2H); 4,52, 4,64 (AB-signal, J_{AB} = 15 Hz, 2H); 5,25 (s, 1H); 5,53 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H); 7,22–7,77 (m, 8H).

B) megoldás (II és III-on keresztül)

3,0 g (6,9 mmol) III. példa szerint előállított vegyületet és 1,1 g (6,9 mmol) 3-amino-krotonsav-(2-metoxi-etil)-észtert 38 ml etil-acetáttal elegyítünk, majd az elegyet 5 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A keletkezett terméket szűrőssel elkülönítjük, 3 ml etil-acetáttal átmossuk, majd vákuumban 40 °C hőmérsékleten szárítjuk.

Hozam: 1,3 g (33%).

Diasztereomer-felesleg $\geq 99,5\%$ (HPLC, Chiracel OD-H).

V. példa

(4R)-Imidazolil-(2-metoxi-etil)-4-(2-klór-3-ciano-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dikarboxilát

V-1 képletű vegyület

73,9 g (0,128 mol) IV. példa szerint előállított vegyületet 480 ml etil-acetáttal és 96 ml tetrahidrofuránnal szuszpendálunk, a szuszpenzióhoz 29,0 ml (0,192 mol) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ént (DBU) adunk, majd az elegyet 12 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően 300 ml n sósav-oldatot adunk az elegyhez és 15 percig erőlyes keverést végzünk. Az etil-acetátos fázist ezután elkülönítjük, 150 ml n sósav-oldattal, majd 150 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, végül vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 420 ml etil-acetáttal felvesszük. Az oldathoz 25,0 g (0,154 mol) N,N'-karbonil-diimidazolt adunk, majd az elegyet 12 óra hosszat szobahőmérsékleten, ezután 30 percig 0–5 °C hőmérsékleten keverjük. A kicsapódó terméket szűrőssel elkülönítjük, ezután 25 ml etil-acetáttal mossuk, végül vákuumban szárítjuk.

Hozam: 42,6 g (76%).

Olvadáspont: 180 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,90 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 3,22 (s, 3H); 3,40–3,52 (m, 2H); 4,10 (t, 2H); 5,58 (s, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,25–7,58 (m, 4H); 7,91 (s, 1H).

I általános képletű dihidro-piridin származékok előállítása

1. példa

(4R)-Izopropil-(2-metoxi-etil)-4-(2-klór-3-ciano-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dikarboxilát

1 képletű vegyület

73,2 g (166 mmol) V. példa szerinti vegyületet és 0,93 g (7,6 mmol) N,N-dimetil-amino-piridint 530 ml izopropanolban feloldva visszafolyató hűtő alkalmazásával 20 óra hosszat forralunk. Az így kapott reakcióelegyet lassan 0–5 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 1 óra hosszat 0–5 °C hőmérsékleten keverjük. A kikristályosuló nyers terméket szűrőssel elkülönítjük, 35 ml hideg izopropanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. A kapott nyers terméket 150 ml etil-acetát/450 ml ciklohexán elegyből átkristályosítva 53,2 g cím szerinti vegyületet kapunk (74%-os hozam).

Olvadáspont: 138–140 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = + 13,9 (c = 1, CHCl_3)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű fenilcsoporttal szubsztituált 1,4-dihidro-piridin-3,5-dikarbonsav-származékok tiszta enantiomerjeinek és ezek sóinak előállítására, ahol a képletben

R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül azonos vagy eltérő egyenes vagy elágazó láncú, 1–8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxycsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^1 és R^3 jelentése 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, és R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben R^4 és R^5 jelentése azonos vagy eltérő halogénatom vagy ciano-, nitro-, trifluor-metilcsoport és adott esetben a szubsztituensek egyike hidrogénatomot jelent,

azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű benzilidén-származékok tiszta enantiomerjeit vagy (IIa) általános képletű benzilidén származékokat, ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos, és

A jelentése benzilcsoport,

R^6 és R^7 jelentése azonos vagy eltérő hidrogénatom, fenilcsoport vagy 1–5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport és

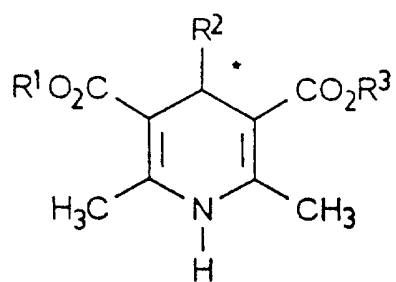
R^8 jelentése 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy fenilcsoport,

a (II) általános képletű benzilidén-származékok tiszta enantiomerjeinek esetében valamely (III) általános képletű amino-krotonsav-észterrel, és a (IIa) általános képletű benzilidén-származékok esetében a megfelelő (IIIa) általános képletű amino-krotonsav-észterek tiszta enantiomerjeivel reagáltatjuk közömbös oldószerben, adott esetben egy bázis jelenlétében, ahol a képletekben

R^1 és A jelentése a fentiekben megadott, majd a kapott (IVa) és (IVb) általános képletű 1,4-dihidro-piridin tiszta diasztereomerekben, ahol a képletekben

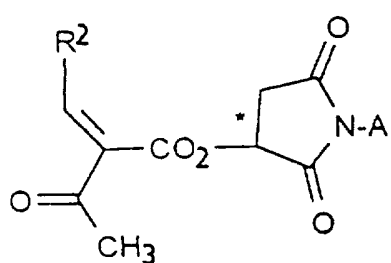
R^1 , R^2 és A jelentése a fentiekben megadott,

enyhe reakciókörülmények között gyenge bázissal az almasav-imidcsoportot felszakítjuk, ahol az alkalmazott bázis mennyisége 1–5 mol, a (IV) általános képletű vegyületek 1 móljára számítva, majd adott esetben a szabad savakat elkülönítjük, és a kapott szabad karbonsavakat szokásos módon észterezzük.

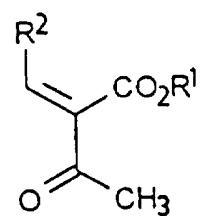


(I)

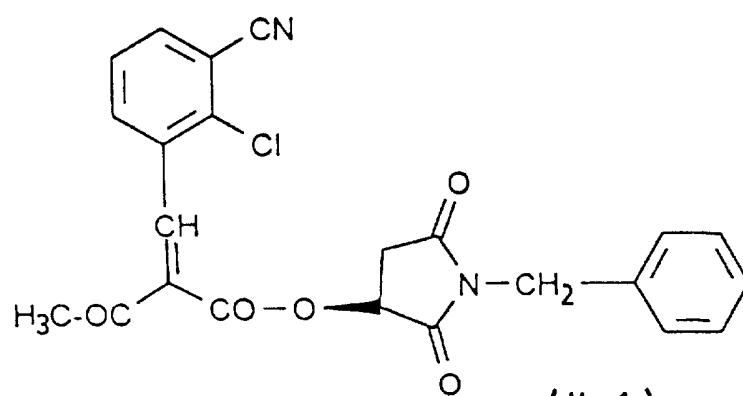
* R és S



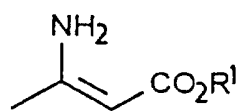
* R, S (II)



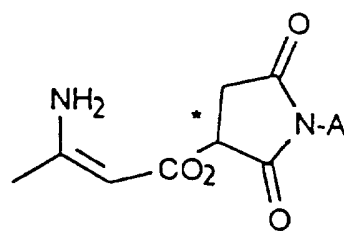
(II a)



(II-1)

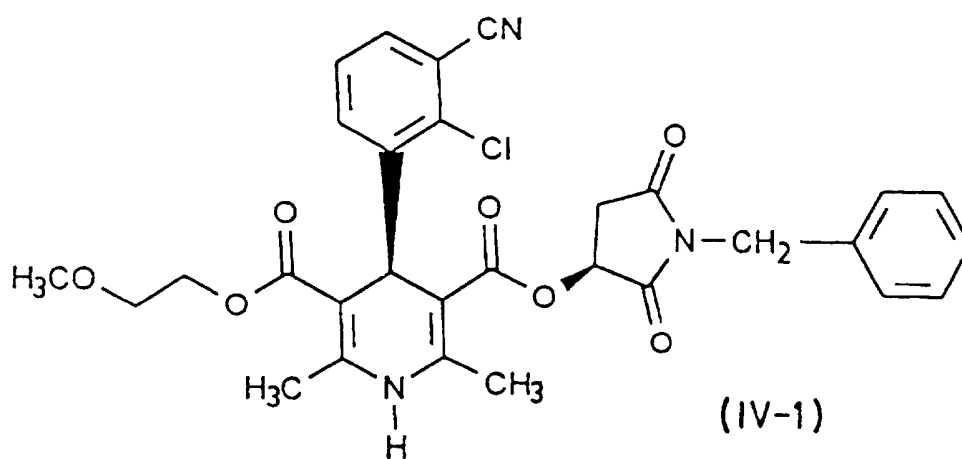
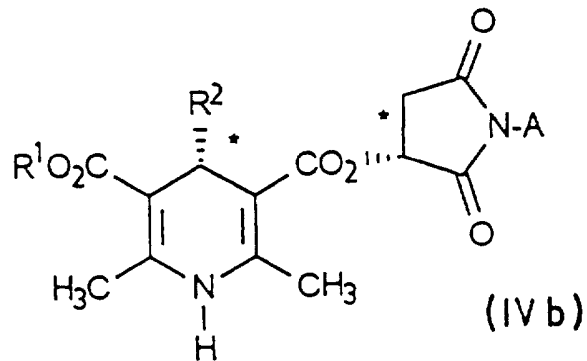
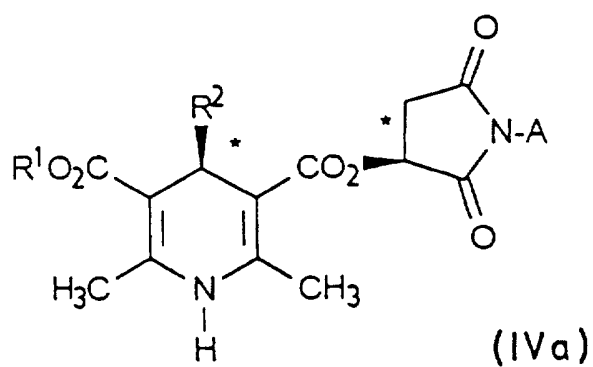
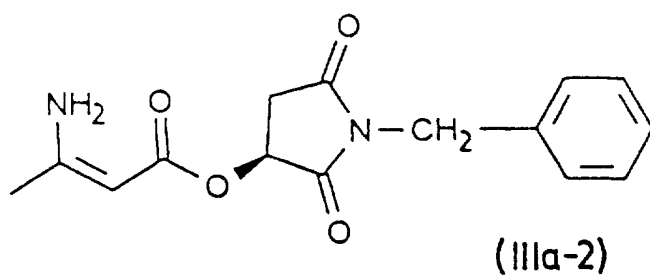


(III)



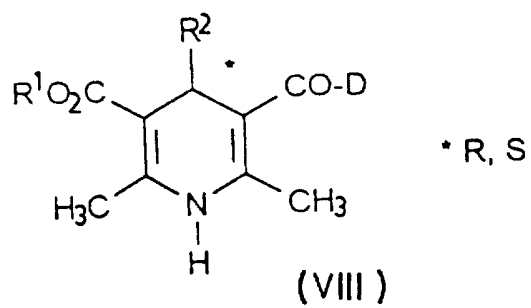
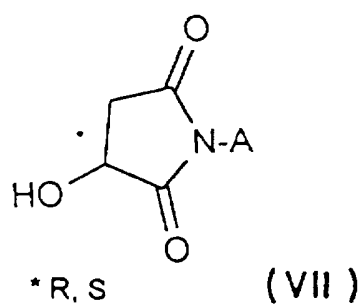
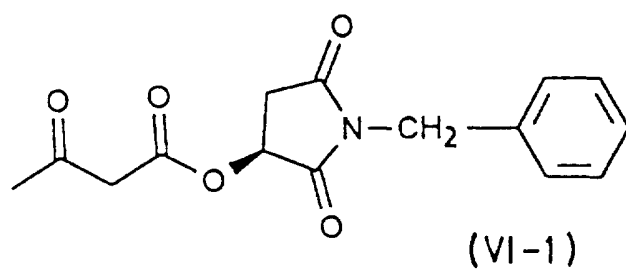
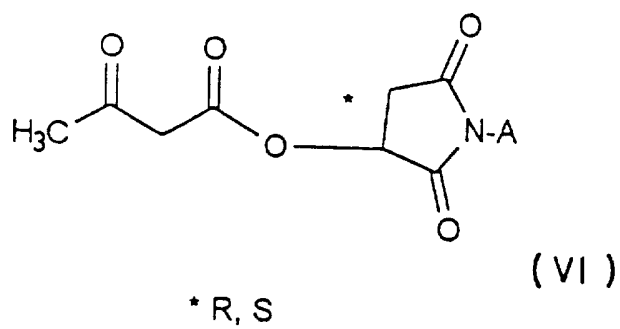
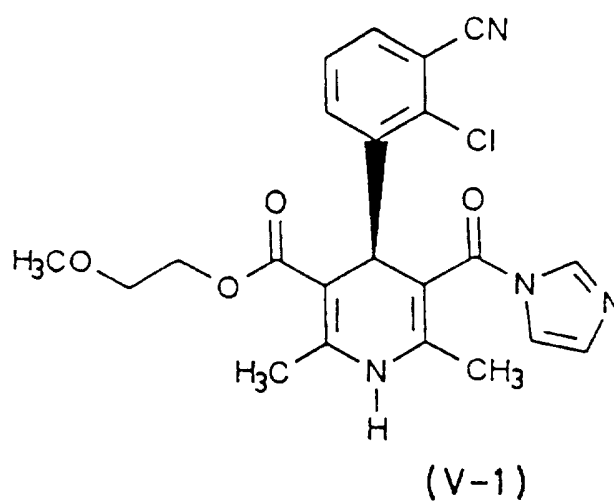
* R, S

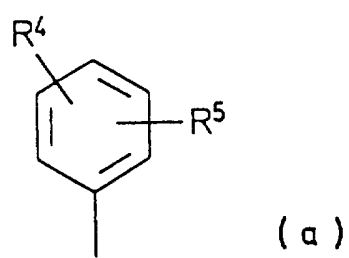
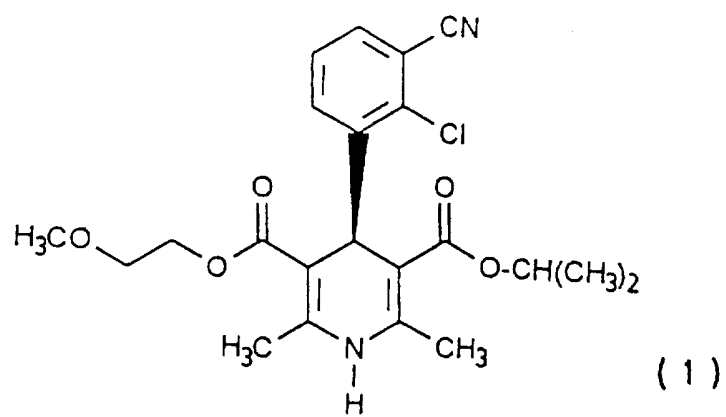
(III a)



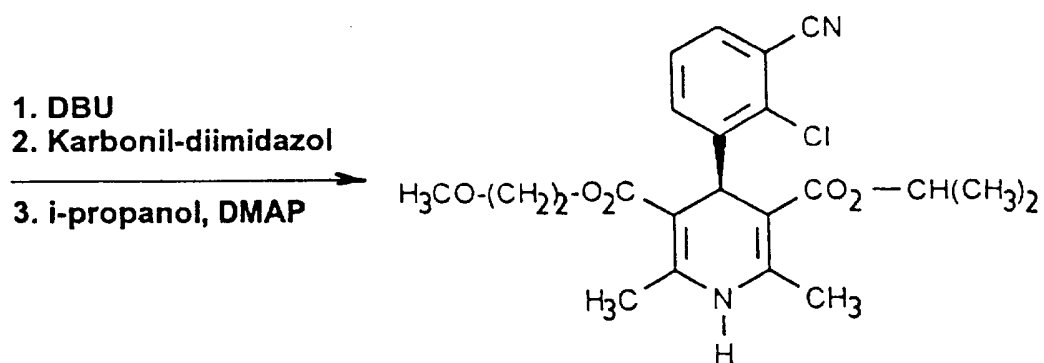
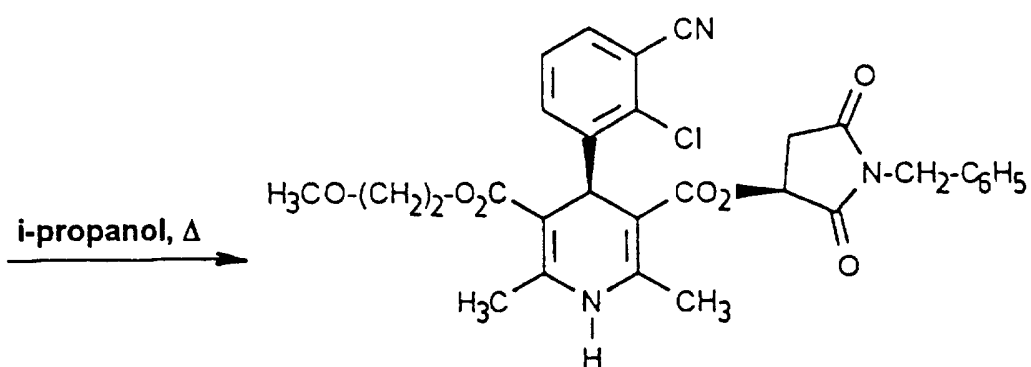
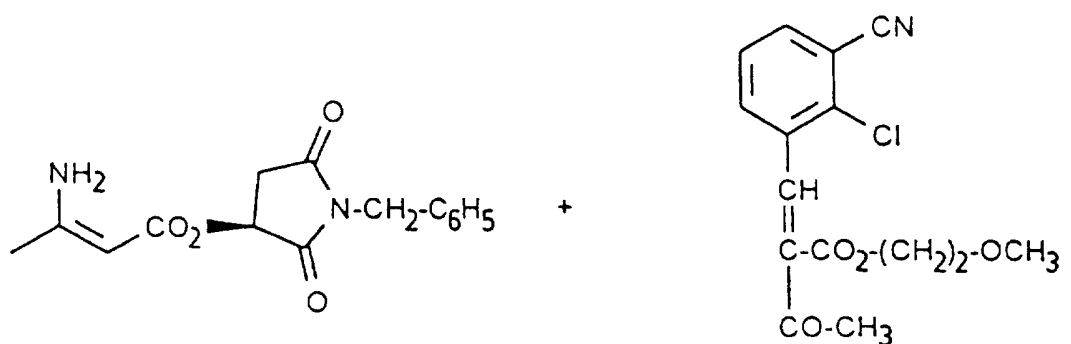
R²-CHO

(V)





A) reakcióvázlat



B) reakcióvázlat

