

3207/89

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

ELJÁRÁS 1,4-DIHIIDROPIRIDIN-TREONIN-SZÁRMAZÉKOK ~~-KÖZBENSŐ~~
~~TERMÉKEI~~ ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZIT-
MÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

E-50772

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, Német Szövetségi

Köztársaság

A bejelentés napja: 1989. 06. 23.

Elsőbbsége: 1988. 06. 24. (P 38 21 334.6)

Német Szövetségi Köztársaság

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű dihidro-piridin-származékok - ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és Y jelentése a leírásban megadott - és ~~közbenső termékei~~,
~~valamint~~ a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmányra jellemző, hogy a (II) általános képletű közbenső terméken keresztül

a) egy (III) általános képletű aldehidet adott esetben a keletkező benzilidén-származékok izolálása után (IV) általános képletű am no-krotonsav-származékkal reagáltatják, vagy

b) egy (III) általános képletű aldehidet (V) általános képletű vegyülettel vagy közvetlenül vagy a keletkező (VI) általános képletű benzilidén-származék izolálása után (II) általános képletű vegyülettel reagáltatják.

A találmány szerint vegyületek kardiológiai és
42 betegségek kezelésére alkalmazhatók.

Képviselő:

3207/89

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEJY IRODA

Budapest

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

KS 205

COTD

20/90

A GIK

31/44

38289

50772

ELJÁRÁS 1,4-DIHIIDROPIRIDIN-TREONIN-SZÁRMAZÉKOK) -KÖZBENSŐ
TERMÉKEI ÉS A VEGYÖLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZIT-
MÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, NÉMET SZÖVETSÉGI
KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók:

STOLTEFUSS Jürgen,	Haan,
Dr. BECHEM Martin,	Wuppertal,
Dr. GROSS Rainer,	Wuppertal,
Dr. HEBISCH Siegbert,	Wuppertal,
Dr. SCHRAMM Matthias,	Köln,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1989. 06. 23.

Elsőbbsége: 1988. 06. 24. (P 38 21 334.6)

Német Szövetségi Köztársaság

67064-1174

A találmány tárgya eljárás új 1,4-dihidropiridin-treonin-származékok, közbenső termékei és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Ismeretes, hogy dihidropiridin-karbonsavakat a megfelelő dihidro-piridin-karbonsav- β -ciano-etil-észterekből lehet előállítani. (lásd a 39 29 545. számú NSZK-beli közrebocsátási iratot).

A találmány szerint (I) általános képletű dihidro-piridin-származékokat állítunk elő - ahol

R^1 jelentése legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxilcsoporttal, 1-8 szénatomos alkoxi-, karboxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy 6-10 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb háromszor azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva nitro-, ciano-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoporttal, halogénatommal, 1-8 szénatomos alkoxi-, karboxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy 6-10 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb háromszor azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva nitro-, ciano-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-csoporttal vagy 1-6 szénatomos

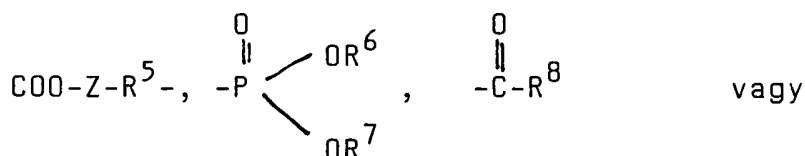


halogén-alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-tio-,
karbamoil-, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoportokat
tartalmazó dialkil-karbamoil-, 2-8 szénatomos alkenil-
csoporttal, amely adott esetben szubsztituálva lehet
1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy pedig
az arilcsoport továbbá szubsztituálva lehet adott
esetben 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-,
nitrocsoporttal, halogénatommal, ciano-, 1-4 szénatomos
halogén-alkil- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-csoport-
tal szubsztituált fenil-szulfonil-oxi-csoporttal,
vagy

1-8 szénatomos alkil-amino- vagy legfeljebb 6 szénatomos
alkilcsoportokat tartalmazó dialkil-amino-csoporttal,
1-8 szénatomos acil-amino-, vagy 1-8 szénatomos alkoxi-
vagy 1-8 szénatomos alkil-tio-csoporttal, melyek adott
esetben szubsztituálva lehetnek ciklohexil- vagy fenil-
csoporttal, mely utóbbi szubsztituált lehet halogén-
atommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-
nitro-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos
alkoxi-karbonil-, ciano- vagy 1-4 szénatomos halogén-
-alkoxi-csoporttal, vagy

mono-, bi- vagy triciklusos, telített vagy telítetlen
heterociklusos csoport, amely legfeljebb 3 heteroatomot,
mégpedig nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat,
amely 1-4 szénatomos alkil-tio-csoporttal lehet szubsztituálva,

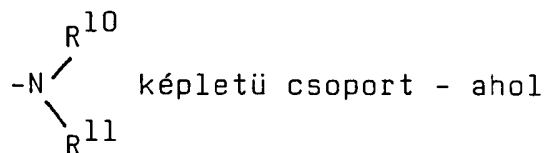
R^2 jelentése nitro- vagy cianocsoport vagy halogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 12 szénatomos alkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely szubsztituálva lehet nitro- vagy cianocsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi- vagy difluor-metil-tio-csoporttal vagy



$\text{-SO}_2\text{R}^9$ csoport, - ahol

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu vagy ciklusos telített vagy telítetlen, legfeljebb 12 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely oxigén- vagy kénatommal lehet megszakítva vagy szubsztituálva lehet azido-, hidroxil-, nitrocsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos aciloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-, ciano-, 1-8 szénatomos acil-csoporttal vagy adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-csoporttal szubsztituált fenil- vagy fenoxycsoporttal, vagy jelenthet

(a) képletű csoportot vagy



R^{10} és R^{11} lehet azonos vagy különböző és jelenthet hidrogénatomot, egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoportot, mely szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxilcsoporttal, legfeljebb 6 szénatomos alkoxicssoporttal, karboxil- vagy legfeljebb 10 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy adott esetben trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, vagy legfeljebb 6 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoporttal, vagy lehet 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely halogénatommal, legfeljebb 6 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, legfeljebb 4 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, difluor-metil-tio-, amino-, legfeljebb 8 szénatomos alkil-amino-, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó dialkilcsoporttal azonos vagy különböző módon szubsztituált fenilcsoport, vagy R^{10} és R^{11} együtt a nitrogénatommal 5-7-tagu telített vagy telítetlen heterociklusos

gyűrűt képezhet, amely további heteroatomként egy oxigénatomot, egy kénatomot vagy egy nitrogénatomot tartalmazhat és amely adott esetben R^{12} csoporttal lehet szubsztituálva, ahol

R^{12} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncu telített vagy telítetlen legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely fenilcsoporttal lehet szubsztituálva, amely fenilcsoport továbbá szubsztituálva lehet halogénatommal, legfeljebb 4 szénatomos alkil vagy alkoxi-csoporttal, nitro- és legfeljebb 4 szénatomos halogén-alkil-csoporttal vagy jelenthet fenilcsoportot, amely adott esetben halogénatommal, ciano-, nitro-, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy legfeljebb 4 szénatomos halogén-alkil-csoporttal lehet helyettesítve és

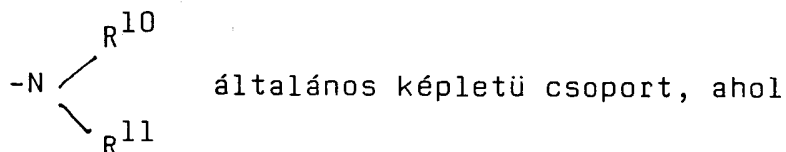
Z jelentése vegyértékvonal vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 10 szénatomos alkilénlánc és

R^6 és R^7 azonos vagy különböző lehet és hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

együtt az oxigénatomokkal 5-tagu gyűrűt képeznek egy etilénhidon keresztül és

R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 10

szénatomos alkilcsoport vagy (b) képletű csoport vagy



R^{10} és R^{11} jelentése a fenti és

R^9 jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy

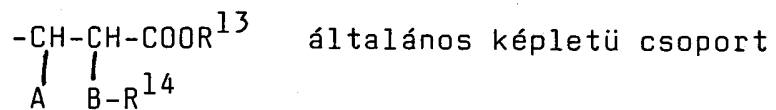
fenilcsoport, amely nitro-, cianocsoporttal, halogénatommal, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxicsopoirttal lehet szubsztituálva és

R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncu vagy ciklusos legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil-, ciano-, fenilcsoporttal, halogénatommal vagy amino-etoxi-csoporttal lehet szubsztituálva vagy cianocsoportot jelent, vagy

R^2 és R^3 együtt telített vagy telítetlen 5-7-tagu gyűrűt képez, amely adott esetben legfeljebb három azonos vagy különböző gyűrűtagot tartalmazhat, mégpedig $=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, O, CO, CS, S vagy $-\text{N}=$ csoportot tartalmazhat és

R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 12 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, mely adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil- vagy fenil-csoporttal, mely önmaga szubsztituálva lehet nitro-

csoporttal, halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil-,
1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy tri-
fluor-metoxi-csoporttal vagy
lehet 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy
fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet
nitro-, 1-2 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos
alkoxicssoporttal vagy halogénatommal és
Y jelentése



ahol

A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és

B jelentése -NH-, -NH-CO-, -NH-CS-, -NH-COO-,
-NH-SO₂- vagy -NH-CO-NH- vagy -NH-CS-NH-
és

R¹³ jelentése hidrogénatom vagy
legfeljebb 12 szénatomos egyenes vagy elágazó
láncu alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet
halogénatommal, hidroxil-, karboxil-, ciano-,
1-8 szénatomos alkoxi-karbonil-, karbonil-,
alkil-amino-, alkil-amino- vagy legfeljebb 8
szénatomos dialkil-amino-, karbamoil-, 1-6 szén
atomos alkoxi- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi
szubsztituálva lehet nitro-, ciano-, trifluor-
metil-, trifluor-metoxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-
vagy 1-2 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogér

atommal vagy

3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy

fenilcsoport, mely szubsztituálva lehet

halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-,

1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos halogén-

alkil- vagy 1-3 szénatomos halogén-alkoxi-cso-

porttal,

R¹⁴

jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó

láncu, legfeljebb 12 szénatomos alkil- vagy

alkenilcsoport, amely szubsztituálva lehet ha-

logénatommal, hidrox-, 1-8 szénatomos alkoxi-,

nitro-, ciano-, 1-8 szénatomos alkiltio-,

karboxi-, 1-8 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy

fenilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva

lehet nitro-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-

-metoxi-, 1-8 szénatomos alkil- vagy 1-8 szén-

atomos alkoxicssoporttal vagy halogénatommal,

3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy

6-10 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb

ötször azonos vagy különböző módon lehet

szubsztituálva nitro- vagy cianocsoporttal,

halogénatommal, 1-8 szénatomos alkil-, 1-8

szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos

alkil-tio-, karbamoil-, dialkil-karbamoil-

csoporttal, mely legfeljebb 6 szénatomos alkil-

csoportokat tartalmaz, karboxil-, 1-8 szénatomos

alkoxi-karbonil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-tio-, 1-6 szénatomos alkilszulfonil-, 1-6 szénatomos alkilszulfamoil-, amino-, 1-8 szénatomos alkil-amino- vagy legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó dialkil-amino- vagy 1-8 szénatomos acil-amino-csoporttal, vagy 5-7-tagu telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű, amely heteroatomként 1-3 oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmazhat, valamint a fenti vegyületek fiziológiailag elfogadható sóit is előállítottuk.

A találmány szerint előállított vegyületek sztereoizomer formákban fordulhatnak elő, melyek kép és tükörkép (enantiomerek) vagy pedig nem mint kép és tükörkép (diasztereomerek) viselkednek. A találmány kiterjed az antipodok és a racém formák, valamint a diasztereomer elegyek előállítására is. A racém formákat ugyanugy, mint a diasztereomereket ismert módon különíthetjük el a sztereoizomer egységes komponensekké (e.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

A fiziológiailag elfogadható sókat szervesetlen vagy szerves savakkal vagy bázisokkal képezhetjük a találmány szerint előállított vegyületekből. Előnyösek szervesetlen savakat például sósavat, hidrogén-bromidot, foszforsavat vagy kén-savat, vagy szerves karbon- vagy szulfonsavat használunk, például ecetsavat, maleinsavat, fumársavat, almasavat, citrom-

savat, borkősavat, tejsavat vagy metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, toluolszulfonsavat vagy naftalin-diszulfonsavat és bázisként például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, bárium-hidroxidot használunk sóképzésre. Használunk még bázisos sóként ammóniumsókat vagy szerves bázisokkal, például piridinnel vagy metilaminnal képezett sókat.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal, 1-2 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy karboxics csoporttal lehet helyettesítve, vagy fenilcsoport, amely legfeljebb 3 azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva nitro-, ciano-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal vagy adott esetben 1-2 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenil-szulfonil-oxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-tio-csoporttal, melyek szubsztit-

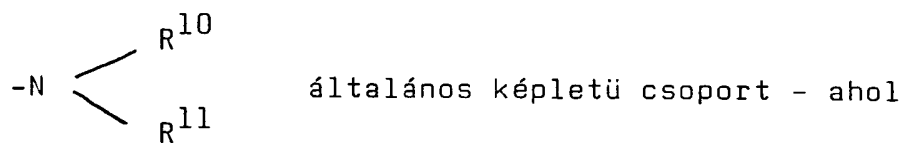
tuálva lehetnek ciklohexil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, nitro-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, ciano- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-csoporttal lehet szubsztituálva, vagy jelenthet továbbá mono- vagy biciklkusos telitetlen heterociklust, amely legfeljebb 3 heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigén-, vagy kénatomot tartalmazhat és amely adott esetben 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal lehet szubsztituálva, és

R^2 jelentése nitro- vagy cianocsoport, egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely helyettesítve lehet nitro- vagy cianocsoporttal, halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal, vagy

$-COO-Z-R^5$, $\overset{O}{\parallel} -C-R^8$ vagy $-SO_2R^9$ csoportokat, - ahol R^5 jelentése hidrogénatom, vagy

egyenes vagy elágazó láncu vagy ciklusos, telített vagy telitetlen, legfeljebb 8 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely oxigén- vagy kénatommal lehet megszakítva és amely szubsztituálva lehet hidroxil-, nitrocsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxilcsoporttal,

adott esetben halogénatommal vagy 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal szubsztituált fenil-csoporttal, vagy fenoxicsoporttal vagy



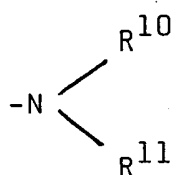
R^{10} és R^{11} azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet hidroxil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, karboxil- vagy legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi adott esetben helyettesítve lehet trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal, vagy lehet 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport, amely halogénatommal, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, vagy trifluormetil-, trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxi-csoporttal

lehet szubsztituálva, vagy R^{10} és R^{11} a nitrogénatommal együtt 5-7 tagu telített heterociklusos gyűrűt képezhet, amely további heteroatomként oxigénatomot, kénatomot vagy nitrogénatomot tartalmaz és amely R^{12} -vel lehet szubsztituálva, ahol R^{12} jelentése hidrogénatom, legfeljebb 4

szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal lehet szubsztituálva, mely fenilcsoport helyettesítve lehet halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy halogén-alkil-csoporttal, vagy lehet fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy 1-2 szénatomos halogén-alkil-csoporttal lehet szubsztituálva.

Z jelentése vegyértékvonal vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 8 szénatomos alkilénlánc és

R⁸ jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy



általános képletű csoport - ahol

R¹⁰ és R¹¹ jelentése a fenti és

R⁹ jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely helyettesítve lehet halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxi-csoporttal és

R³ jelentése egyenes vagy elágazó láncu vagy ciklusos, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely helyettesítve lehet hidoxi- vagy amino-etoxi-csoporttal, vagy

R² és R³ együtt telített vagy telítetlen 5-7 tagu gyűrűt képezhet, amely adott esetben három különböző gyűrűtagot

tartalmazhat, mégpedig =CH-, -CH₂-, O, CO, CS, -N=- vagy S csoportot és

R⁴ jelentése egyenes vagy elágazó láncu legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxilcsoporttal, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal vagy fenilcsoporttal, amely fenilcsoport szubsztituálva lehet halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal, vagy lehet 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxi-csoporttal,

Y jelentése $\begin{array}{c} \text{-CH-CH-COOR}^{13} \\ | \quad | \\ \text{A} \quad \text{B-R}^{14} \end{array}$ általános képletű csoport -

- ahol

A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és

B jelentése -NH-, -NH-CO-, -NH-COO-, -NH-SO₂- vagy -NH-CO-NH- csoport és

R¹³ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva lehet halogénatommal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkilcsoporttal,

vagy lehet 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport, amely szubsztituálva lehet halogén-atommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporthal,

R^{14} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu alkil- vagy alkenilcsoport, melyek legfeljebb 8 szénatomosak és amely utóbbi szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxil-1-4 szénatomos alkoxi-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva lehet halogénatommal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporthal, vagy lehet 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy lehet fenilcsoport, mely legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva halogénatommal, nitro-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-karbamoilcsoporttal, alkilcsoportonként legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó dialkil-karbamoil-, karboxil-1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-3 szénatomos halogén-alkil-, 1-3 szénatomos halogén-alkoxi-, 1-3 szénatomos halogén-alkil-tio-, 1-3 szénatomos alkilszulfonil-, 1-3 szénatomos alkilszulfamoil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, alkil-csoportonként legfeljebb 4 szénatomos dialkil-amino- vagy 1-4 szénatomos acilcsoporttal vagy

lehet továbbá 5-6 tagu telítetlen heterociklusos gyűrű, amely heteroatomként egy nitrogénatomot tartalmazhat.

Ide tartoznak ezen vegyületek sói is.

Ha R^2 és R^3 együtt telített vagy telítetlen 5-7 tagu gyűrűt képeznek, amely adott esetben maximum 3 gyűrűtagot tartalmazhat az O, =CH-, -CH₂-, CO, CS, S, -NR^{3'} vagy -N= csoportból, ahol $R^{3'}$ azonos R^3 jelentésével, akkor a (c), (d), (e), (f) és (g) képletű csoportok különösen érdekesek.

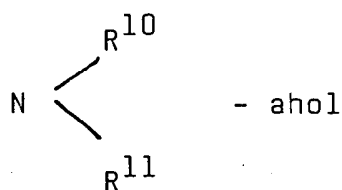
Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, vagy ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, vagy fenilcsoport, amely legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva, nitro-, ciano-, trifluor-metil-csoporttal, fluor- vagy klóratommal, metil-, metoxi- vagy trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-csoporttal, adott esetben metilcsoporttal, fluor- vagy klóratommal szubsztituált fenilszulfonil-oxi-csoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxi- vagy alkil-tio-csoporttal, melyek szubsztituálva lehetnek ciklohexil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi helyettesítve lehet metilcsoporttal vagy metoxicssoporttal, fluor- vagy klóratommal, vagy piridilcsoport és

R^2 jelentése nitro vagy

$-COO-Z-R^5$ vagy $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-R^8 \end{array}$ általános képletű csoport -
ahol

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben oxigén- vagy kénatommal lehet megszakítva és adott esetben hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy karboxilcsoporttal, fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenil- vagy fenoxicsoporttal lehet helyettesítve, vagy



R^{10} és R^{11} azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal, hidroxil-, etoxi-, metoxi-, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi helyettesítve lehet trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-2 szénatomos alkilcsoporttal, fluor- vagy klóratommal, vagy 1-2 szénatomos alkoxicsoporttal, vagy ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-

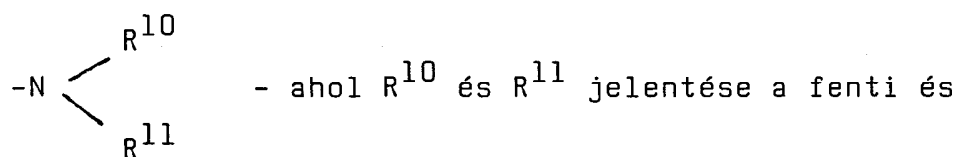
csoport vagy

fenilcsoport, amely helyettesítve lehet fluor- vagy klóratommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, amino- vagy 1-2 szénatomos alkil-aminocsoporttal, vagy

R^{10} és R^{11} együtt képezhetnek piperidinil-, morfolinil piperazinil- vagy N-benzil-piperazinil-csoportot és

Z jelentése egyértékvonal vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilénlánc és

R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, vagy



R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncu vagy ciklusos, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R^2 és R^3 együtt (f) képletű gyűrűt képez és

R^4 egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport vagy ciklopropilcsoport és

Y $-CH-CH-COOR^{13}$ általános képletű csoport - ahol
A B- R^{14}

A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és

B jelentése -NH-, -NH-CO-, -NH-COO-, -NH-SO₂- vagy -NH-CO-NH-csoport és

- R^{13} jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet hidroxil-, metoxi- vagy fenilcsoporttal és
- R^{14} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet hidroxil-, 1-2 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva lehet metil-, trifluor-metilcsoporttal, fluor- vagy klóratommal, vagy lehet ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, vagy fenilcsoport, mely legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva, nitro- vagy cianocsoporttal, fluoratommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoporttal, 1-2 szénatomos alkil-tio-, karbamoil-, karboxil-, 1-2 szénatomos alkoxi-karbonil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-2 szénatomos alkilszulfamoil- vagy 1-2 szénatomos alkil-amino-csoporttal, vagy lehet továbbá piridilcsoport
- Különösen előnyösek ezen vegyületek sói is.

A találmány szerint előállított vegyületek újak és értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Befolyásolják a szív összehúzódási erejét és ezért kardiovaszkuláris betegségek ellen alkalmazhatók. Azáltal, hogy tiszta enantiomereket tudunk előállítani a vegyületek kívánt farmakológiai tulajdonságait különböző irányokban optimalizálhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket - ahol R^1 , R^2

R^3 , R^4 és Y jelentése a fenti - úgy állítjuk elő, hogy
(IIa) és (IIb) általános képletű vegyületekből indulunk ki,
ahol R^4 és Y jelentése a fenti,

D oxigénatom vagy NH

D* NH_2 vagy hidroxilcsoport és

E hidrogénatom vagy a (IIa) képletű vegyületek esetén
hidrogénatom vagy $=CHR^1$ - ahol
 R^1 jelentése a fenti -

(a) egy (III) általános képletű aldehidet - ahol R^1
jelentése a fenti - (II) általános képletű vegyülettel reagál-
tatunk - ahol R^4 és Y jelentése a fenti -

D jelentése oxigénatom és

E ebben az esetben két hidrogénatomot jelent, adott
esetben a keletkező benzilidénszármazékot (IV) általános képletű
aminokrotonsav-származékkal reagáltatjuk - ahol R^2 és R^3 jelen-
tése a fenti, vagy pedig

(b) egy (III) általános képletű aldehidet - ahol R^1
jelentése a fenti - (V) általános képletű vegyülettel reagál-
tatjuk - ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti - közvetlenül vagy
a keletkező (VI) általános képletű benzilidénszármazék izo-
lálása után - ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti - (II)
általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - ahol R^4 és Y jele-
tése a fenti,

D NH

D* NH_2

E jelentése hidrogénatom.

A kiindulási anyagok típusától függően változhatnak a szintézisvariánsok és az A reakcióvázlattal és a B reakcióvázlattal szemléltethetők.

Az a) és b) eljárásoknál oldószerként vizet és valamennyi inert szerves oldószert használhatjuk, melyek nem változnak a reakciókörülmények között. Idetartoznak előnyösen az alkoholok, például metanol, etanol, propanol, izopropanol, éterek, például dietiléter, dioxán, tetrahidofurán, glikol-mono-metil-éter vagy glikol-dimetil-éter vagy amidok, például dimetil-formamid, dimetil-acetamid vagy hexametil-foszforsav-triamid vagy jégecet, dimetil-szulfoxid, acetonitril vagy piridin, valamint szénhidrogének, például toluol, xilol vagy benzol.

A reakcióhőmérsékletet tág határokon belül változtathatjuk, általában +10 és + 150, előnyösen +20 és +100 °C között dolgozunk, különösen előnyös az oldószer forráspontja, mint hőmérséklet.

A reakciót atmoszférikus nyomáson is végezhetjük, de végezhetjük magasabb vagy alacsonyabb nyomáson is, általában normális nyomáson dolgozunk.

A találmány szerint alkalmazott a) és b) eljárásváltozatok esetében tetszőleges a reakcióban résztvevő anyagok aránya. Általában azonban a reagenseket moláris mennyiségekben alkalmazzuk. A találmány szerint előállított anyagok izolálása és tisztítása előnyösen úgy történik, hogy az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és az adott esetben először a jeges hűtés után kapott kristályos maradékot megfelelő oldószerből átkristályosítjuk. Bizonyos esetekben szükségessé válha-

a vegyületek kromatográfiás tisztítása. A (II) általános képletű vegyületek újak. Az aminosavak felépítésénél védő-csoportként csak az L-3-oxo-butánsav-(2-benzil-oxi-karbonil-2-terc-butoxi-karbonil-1-metil)-etil-észtert alkalmazzák (Bull. Chem. Soc. Jpn. 52 (16), 3111 - 3112).

A találmány tehát kiterjed a (II) általános képletű kiindulási anyagok előállítására is, ahol R^4 , Y, D és E jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy Y terc-butil-csoporttól eltérő, ha R^4 = metilcsoport, D = oxigénatom és E két hidrogénatom.

A (II) általános képletű új vegyületeket különböző eljárásokkal állíthatjuk elő. Így például, az olyan (II) általános képletű vegyületeket - ahol R^4 metilcsoportot, D oxigénatomot és E hidrogénatomot jelent és Y jelentése a fenti - úgy állíthatjuk elő, hogyha

a) egy (VIII) általános képletű vegyületet - ahol Y jelentése a fenti - (IX) általános képletű diketénnel reagáltatunk.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket - ahol R^4 és Y jelentése a fenti, D jelentése oxigénatom és E jelentése két hidrogénatom -, úgy is előállíthatjuk, hogyha

b) egy (VIII) általános képletű vegyületet (X) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^4 jelentése a fenti.

A (II) általános képletű vegyületeket - ahol R^4 és Y jelentése a fenti, D jelentése =NH illetve D^* jelentése NH_2 és E jelentése hidrogénatom - úgy kapjuk, hogyha

c) egy (II) általános képletű vegyületet - ahol R^4 és Y jelentése a fenti és D jelentése oxigénatom és E jelentése hidrogénatom - ammóniával reagáltatunk.

Az olyan (II) általános képletű vegyületeket - ahol R^4 és Y jelentése a fenti, D jelentése oxigénatom és E jelentése $R^1-CH=$ - úgy kapjuk, hogyha

d) egy (II) általános képletű vegyületet - ahol R^1 jelentése a fenti - (II) általános képletű vegyülettel - ahol R^4 és Y jelentése a fenti és D jelentése oxigénatom és E jelentése hidrogénatom - reagáltatunk.

A (III) általános képletű kiindulási anyagként alkalmazott aldehidek ismertek vagy ismert módon előállíthatók /lásd 21 65 260 és 24 01 665 számú NSZK-beli közrebocsátási irat és T.D. Harris, G.P. Roth, J. Org. Chem. 44, 2004 (1979); W. J. Dale, H.E. Hennis, J. Am. Chem. Soc. 78, 2543 (1956); Chem. Abstr. 59, 13929 (1963)/

A kiindulási anyagként használt (IV) általános képletű enaminok ismertek vagy ismert módon előállíthatók (lásd 2 228 377 számú NSZK-beli közrebocsátási irat, F. A. Glickman, A. C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)).

A kiindulási anyagként használt (VI) általános képletű ilidén- β -keto-karbonsav-származékok ismertek vagy ismert módon állíthatók elő /G. Jones "The knoevenagel Condensation" in Organic Reactions, XV. kötet, 204 (1967)/.

A (VIII) általános képletű kiindulási anyagok részben ismertek vagy ismert módon állíthatók elő (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 15. kötet, 1. rész, E.



Wünsch, 46. oldal/.

A (IX) általános képletű vegyületek ismertek (R.J. Clemens, Chem. Rev. 88, 241 /1986/).

A (X) képletű vegyületek részben ismertek és ismert módon állíthatók elő (J. Org. Chem. 43, 1087 /1978/).

A (I) általános képletű vegyületek diasztereomer elegy valamint tiszta diasztereomerek formájában is előfordulhatnak. Ha kiindulási anyagként (VIII) általános képletű tiszta L- vagy D vegyületeket alkalmazunk, akkor végülis (I) általános képletű diasztereomer párokat kapunk, melyeket meglepő módon könnyen választhatunk szét ismert módszerekkel, például oszlop-kromatográfiásan, frakcionált kristályosítással vagy Craig-féle szétválasztással, így a tiszta diasztereomerek kapjuk (a Craig szétválasztással kapcsolatban lásd például "Verteilungsverfahren im Laboratorium, E. Hecker, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, Bergstrasse /1955/).

A találmány szerint továbbá a (I) általános képletű vegyületeket (XI) általános képletű dihidro-piridin-karbonsavakká alakíthatjuk -ahol R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti -, minthogy meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületekben az Y csoport az egyébként ismert dihidropiridin-észterekkel ellentétben rendkívül könnyen hasítható le.

Ha (I) általános képletű tiszta diasztereomereket használunk, akkor enantiomer-tiszta (XI) képletű karbonsavakat kapunk, melyeket azután ismert módon alakíthatunk észterré, amiddá, nitrillé, laktonná, stb. és így egyszerű módon a

dihidropiridinek tiszta enantiomerjei hozzáférhetővé válnak.

Előállítási példák

1. példa (diasztereomer szétválasztással)

1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-fenil-piridin-
-5-karbonsav-(1R,2S)-1-metil-2-metoxi-karbonil-2-(4-tolil-
-szulfamoil)7-etil-észter

(1) képletű vegyület

725 mg (3,8 mmól) benzilidén-nitro-acetont 7 ml etanol-
ban 1,4 g (3,8 mmól) β -amino-krotonsav-(1R,2S)-1-metil-2-
-metoxi-karbonil-2-(4-tolilszulfamoil)7-etil-észterrel forra-
lunk 3 óra hosszat. Bepároljuk az elegyet és a két diasztereo-
mert oszlopkromatográfiásan elkülönítjük.

0,6 g sárgaszínű diasztereomert kapunk.

$R_f = 0,18$ és $0,4$ g további diasztereomert kapunk, melynek

R_f értéke $0,146$.

Vékonyrétegkromatográfia: kovasavgél alulemez, kieselgél
60, F 254,

rétegvastagság $0,2$ mm (Merck)

Futtatószer: metilén-klorid/ecetészter 20:1 térfogatarányu
elegye.

2. példa (diasztereomer szétválasztással)

1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-piridin-3-
-karbonsav-metil-észter-5-karbonsav-(1R,2S)-1-metil-
-2-metoxi-karbonil-2-(4-tolilszulfamoil)7-etil-észter

(2) képletű egyület

5 g (20 mmól) 2-(3-nitro-benzilidén)-3-oxo-vajsav-
-metil-észtert 40 ml izopropanolban 5 óra hosszat forralunk

7,4 g (20 mmól) β -amino-krotonsav-(1R,2S)-[1-metil-2-metoxi-2-(4-tolilszulfamoil)]-etil-észterrel, lehütjük és a kivált kristályokat leszivatjuk és izopropanollal mossuk. 4,8 g (39,9 %) tiszta diasztereomert kapunk, melynek olvadáspontja 157-159 °C (lásd 4. példa).

$[\alpha]_{589}^{20} = +49,3^{\circ}$ (c = 1,0:dimetilformamid).

3. példa

1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-fenil-piridin-5-karbonsav-(1R,2S)-(1-metil-2-metoxi-karbonil-2-fenil-karbamoil)-etil-észter

(3) képletű vegyület

0,37 g (1,95 mmól) benzilidén-nitro-acetont 0,6 g (1,95 mmól) β -amino-krotonsav-(1R,2S)-(1-metil-2-metoxi-karbonil-2-fenil-karbamoil)-etil-észterrel forralunk 4 ml etanolban 3 óra hosszat. Bepároljuk és a diasztereomer elegyet kovasav-gél oszlopon tisztítjuk toluol és ecetészter elegyével eluálva. 0,7 g pirosas-sárga olajat kapunk, melynek R_f értéke 0,1. Futtatószer: metilén-klorid és ecetészter 20:1 térfogatarányú elegye.

4. példa (Diasztereomer elválasztással)

1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-piridin-3-karbonsav-metil-észter-5-karbonsav-(1R,2S)-1-metil-2-metoxi-karbonil-2-(p-tolilszulfamoil)-etil-észter

Az anyalugból, amelyet a 2. példa szerinti vegyületből kapunk, 3,6 g (29,9 %) második diasztereomert kapunk oszlop-kromatográfián olaj formájában.

R_f -érték: 0,38.

Futtatószer: toluol/aceton (4:1).

5. példa (Enantiomer sav)

(-)-1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-piridin-
-3,5-dikarbonsav-3-metil-észter

(4) képletű vegyület

2,9 g (3,33 mmól) 2. példa szerinti vegyületet 18 ml metanolban elegyítünk 1,22 ml (8,15 mmól) diaza-biciklo-
-undekánnal és 3 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, be-
pároljuk és a maradékot vízzel elegyítjük és keverés közben
10 %-os sósavat hozzácsepegtetve megsavanyítjuk. A kivált
szilárd anyagot leszivatjuk, vízzel majd éterrel mossuk.
1,02 g (88,5 %) szintelen terméket kapunk, amely bomlás közben
181-182 °C-on olvad.

$[\alpha]_D^{20} = -21^\circ \text{C}$ (c = 0,711, aceton) (enantiomerfelesleg
(ee) > 99 %).

Az 1-4. példák analógiájára kapjuk a következő táblázat-
ban felsorolt példák szerinti vegyületeket.

(I) általános képletű vegyület

A példa száma	R ¹	képletű csoport	R ²	Y csoport	képletű Y csoport	Op. [°C]	R _f (futtatószer)
6	(5)		NO ₂	(6)			*1) 0,43/0,49
7	(5)		NO ₂	(7)		175-178	*1) 0,42
8	(5)		NO ₂	a)* (8)		115-118	*2) 0,56
9	(5)		NO ₂	a)* (9)			*2) 0,46

(a = R, S; b = S, R)



A példa száma	R ¹	képletű csoport	R ²	γ csoport	Up. [°C]	R _f (futtatószer)
------------------	----------------	--------------------	----------------	-----------	-------------	---------------------------------

10			NO ₂	a)* (11)		*2) 0.36/0.41
----	--	--	-----------------	----------	--	------------------

11	(10)		H ₃ C-OOC	a)* (6)		*2) 0,2/0,24 *1) 0,54/0,59
----	------	--	----------------------	---------	--	-------------------------------------

12	(10)		H ₃ C-OOC	a)* (7)		*2) 0.38/0.41 158-160 *1) 0.53/0.59
----	------	--	----------------------	---------	--	--

13	(5)		NO ₂	a)* (12)		*2) 0,02/0,04 *3) 0,31
----	-----	--	-----------------	----------	--	---------------------------------

(a = R, S; b = S, R)

3000

A példa száma	R ¹	képletü csoport	R ²	Y	képletü csoport	Op. [°C]	R _f (futtatószer)
14	(13)		NO ₂	a)*	(7)	178	*4) 0.16/0.21
15	(14)		NO ₂	a)*	(7)	olaj	*4) 0,16/0,19
16	(5)		NO ₂	a)*	(16)	olaj	*4) 0,09
17	(15)		NO ₂	a)*	(7)	olaj	*4) 0,29/0,36

(a = R, S; b = S, R)

00000

A példa száma	R ¹	képletü csoport	R ²	képletü γ csoport	Op. [°C]	R _f (futtatószer)
18	(17)		NO ₂	(7)		*4) 0.22/0.92
			a)*		178-182	*1) 0.22/0.29
19	(10)		H ₃ C-OOC	(18)	olaj	*2) 0.24/0.29
			a)*			*1) 0.56/0.62
20	(10)		H ₃ C-OOC	(16)		*2) 0.394/0.44
			a)*		olaj	*1) 0.54/0.59
21	(10)		H ₃ C-OOC	(19)	olaj	*2)
			a)*			*1) 0.07/0.11

(a = R, S; b = S, R)

A példa száma	R ¹	képletü csoport	R ²	a)*	képletü γ csoport	Op. [°C]	R _f (fűttatószer)
22	(10)		H ₃ C-OOC	a)*	(20)	olaj	*1) 0,63/0,66 *2) 0,4
23	(5)		NO ₂	a)*	(20)	199-202	*1) 0,55
24	(10)		H ₃ C-OOC	a)*	(21)	olaj	*5) 0,53/0,59 *1) 0,89
25	(10)		H ₃ C-OOC	a)*	(22)	olaj	*1) 0,44 *2) 0,18

(a = R, S; b = S, R)

33333

A példa száma	R ¹	képletü csoport	R ²	képletü Y csoport	Op. [°C]	R _f (futtatószer)
26	(10)		H ₃ C-OOC	a)* (23)	olaj	*1) 0,43 *2) 0,18/0,23
27	(10)		H ₃ C-OOC	a)* (24)	olaj	*1) 0,17/0,22 *3) 0,27/0,32
28	(10)		H ₃ C-OOC	a)* (25)	olaj	*6) 0,42/0,46
29	(10)		H ₃ C-OOC	a)* (26)	olaj	*6) 0,32/0,36

(a = R, S; b = S, R)

A példa száma	R ¹	képletű csoport	R ²	képletű csoport	Op. [°C]	(futtatószer)
---------------	----------------	-----------------	----------------	-----------------	----------	---------------

30	(10)		D-HN-OC	a)* (7)	*3) 0,46/0,32	
----	------	--	---------	---------	------------------	--

31	(10)		D-HN-OC	a)* (26)	*7) 0,44/0,5 *3) 0,35/0,4	
----	------	--	---------	----------	------------------------------------	--

32	(10)		D-HN-OC	a)* (20)	*7) 0,59/0,65 *3) 0,49/0,55	35
----	------	--	---------	----------	--------------------------------------	----

33	(5)		NO ₂	a)* (26)	*2) 194-197 0,45	
----	-----	--	-----------------	----------	------------------------	--

(a = R, S; b = S, R)

3333

A példa száma	R ¹ képletű csoport	R ² $\Delta_{\text{HN-OC}}$	γ képletű csoport	Op. [°C]	R _f (futtatószer)
34	(10)	$\Delta_{\text{HN-OC}}$	a)* (16)	hab *2) 0,02 *3) 0,42	
35	(5)	NO ₂	a)* (21)	hab *1) 0,39	
36	(5)	NO ₂	a)* (25)	180 *2) 0,55	
37	(5)	NO ₂	a)* (23)	olaj *1) 0,26	

(a = R, S; b = S, R)

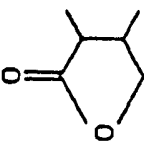
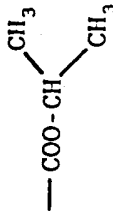
A példa száma	R ¹	képletü csoport	R ²	Y	képletü csoport	Op. [°C]	R _f (futtatószer)
38	(10)		H ₃ C-OOC	a)*	(27)		*1) 0.29/0.33
						157-159	*8) 0.39/0.47
39	(10)		H ₃ C-OOC	a)*	(28)	hab	*4) 0.37/0.41
40	(10)		H ₃ C-OOC	a)*	(29)	hab	*1) 0.67
							*9) 0.18
41	(10)		H ₃ C-OOC	a)*	(30)	hab	*2) 0.76/0.82

(a = R, S; b = S, R)

00000

A példa száma	R ¹	képletű csoport	R ²	Y csoport	képletű Y csoport	Op. [°C]	R _f (futtatószer)
42	(10)		$\triangle$ -HN-OC	a)*	(27)	155-157	
43	(10)		H ₅ C ₂ -HN-OC	a)*	(27)		*2) 0,05 *3) 118-122 0,71
44	(10)		H ₅ C ₂ -HN-OC	a)*	(7)		*7) 0,43/0,5 *3) 0,46/0,52
45	(5)		NO ₂	b)*	(7)	178	*9) 0,48

(a = R, S; b = S, R)

A példa száma	R ¹	képletű csoport	R ²	b)*	γ csoport	képletű γ csoport	Op. [°C]	R _f (fúttatószer)
46	(31)		NO ₂	b)*	(7)		186-188	*2) 0,56
47	(32)			a)*	(7)		>270	
(a = R, S; b = S, R)								
48	(10)		—COOCH ₃	a)*	(35)		olaj	*2) 0,13 0,17
49	(33)		—COOCH ₃	a)*	(7)		olaj	*1) 0,35
50	(34)			a)*	(7)		olaj	*1) 0,54

00000

A. példa száma	R ¹ képletü csoport	R ²	a) [*]	képletü γ csoport	Op. [°C]	R _f (futtatószer)
51	(10)	(3)	a) [*]	(7)	olaj	*1) 0,33
52	(33)	(36)	a) [*]	(7)	olaj	*1) 0,16
53	(34)	—COO-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	a) [*]	(7)	olaj	*1) 0,38/0,42
54	(5)	—NO ₂	b) [*]	(18)	olaj	0,56/0,6

33333

1. közbelső termék

Acetecetsav-(1R,2S)-(2-benzil-oxi-karbonil-2-metoxi-karbonil-1-metil)-etil-észter

(37) képletű vegyület

a) (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-vajsav-metil-észter előállítása

109 ml (1,5 mól) tionil-kloridot 0 °C-on erős hűtés közben 240 ml metanolba csepegtetünk. Ezt követően hozzáadunk 60 g (0,5 mól) L-treonint és 2 napig keverjük szobahőmérsékleten, miközben tiszta oldat keletkezik. Bepárlás után 85 g szintelen olajat kapunk.

b) (2S,3R)-2-benzil-oxi-karbonil-amino-3-hidroxi-vajsav-metil-észter előállítása

34,1 g (0,201 mól) (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-vajsav-metil-észtert 300 ml ecetészterben elkeverünk 40 g kálium-karbonát 200 ml vízzel készített oldatával és 0 °C-on ezután hozzácsepegtetünk 33 ml (0,215 mól) 90 %-os benzil-oxi-karbonil-kloridot. 2 óra hosszat keverjük 0-5 °C-on, majd elválasztjuk és az ecetészter-fázist kétszer mossuk vízzel szárítjuk és bepároljuk. A kapott kristályokat hexánnalelegyítjük és leszivatjuk. 42,2 g (78,6 %) szintelen kristályt kapunk, amely 96 °C-on olvad.

35 g (0,13 mól) (2S,3R)-2-benzil-oxi-karbonil-amino-3-hidroxi-vajsav-metil-észtert 75 ml abszolút toluolban 0,2 ml trietil-amminnal elegyítünk. 90 °C-on 9,8 ml (0,13 mmól) diketént feloldunk 10 ml abszolút toluolban és hozzácsepegtetjük, miközben a hőmérsékletet 90 -98 °C között

tartjuk. 2 óra hosszat 95 °C-on keverjük, lehütjük és egyszer kirázzuk vízzel, majd szárítjuk, bepároljuk. 44,3 g (96,6 %) barnaszínű olajat kapunk.

2. számú közbenső termék

3-Imino-acetecetsav-(1R,2S)-[1-metil-2-metoxi-karbonil-2-(4-nitro-fenil-szulfamoil)]-etil-észter ill. β -amino-krotonsav-(1R,2S)-[1-metil-2-metoxi-karbonil-2-(4-nitrofenil-szulfamoil)]-etil-észter

(38) képletű vegyület

39,2 g (97,5 mmól) acetecetsav-(1R,2S)-[1-metil-2-metoxi-karbonil-2-(4-nitro-fenil-szulfamoil)]-etil-észtert 370 ml toluolban elegyítünk 200 mg p-toluol-szulfonsavval és 4 óra hosszat forraljuk vízelválasztón, miközben egyidejűleg ammóniát vezetünk be. Lehütjük, kétszer kirázzuk vízzel, szárítjuk és bepároljuk. A kapott kristályokat kevés etanollal elkeverjük, leszivatjuk és etanollal és éterrel mossuk. 20,2 g bezsszínű kristályt kapunk 155-156 °C-os olvadásponttal.

3. számú közbenső termék

2-(2-Benzil-oxi-benzilidén)-3-oxo-vajsav-(1R-2S)-[1-metil-2-metoxi-karbonil-2-(3,5-dinitro-fenil-karbamoil)]-etil-észter

(39) képletű vegyület

100 g (243,5 mmól) acetecetsav-(1R,2S)-[1-metil-2-metoxi-karbonil-2-(3,5-dinitro-fenil-karbamoil)]-etil-észtert 300 ml izopropanolban 51,3 g (243,5 mmól) 2-benzil-oxi-benzaldehyddel elkeverünk. Ebbe a szuszpenzióba hozzáadjuk 1,5 ml peridin és 0,75 ml ecetsav 12 ml izopropanollal frissen készített oldatát. 4 óra hosszat keverjük 40-45 °C-on,

eközben először egy rem kristályos kása keletkezik, majd beindul a kristályosodás. Leszivatjuk, izopropanollal és éterrel mossuk, majd 123,6 g (83,9 %) világosbarna terméket kapunk, amely 143-146 °C-on olvad.

Az 1-3. közbenső termékek előállítása analógiájára kapjuk a következő táblázatban felsorolt közbenső termékeket.

(XII) általános képletű vegyületek

Közbenső termék Példaszám	B	R ¹³	R ¹⁴ képletű csop R _f : *1)	Op. (1); (2)	Konfiguráció
4	NH-COO-	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	olaj, 0,6	R,S
5	NH-COO-	-CH(CH ₃) ₂	-C(CH ₃) ₃	olaj, 0,62	R,S
6	NH-COO-	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -benzil	olaj, 0,7	R,S
7	NH-SO ₂ -	-CH ₃	p-toluil-CH ₃	85°	R,S
8	NH-CO-	-CH(CH ₃) ₂	fenil	olaj, 0,61	R,S
9	NH-CO-	-CH ₃	fenil	olaj 0,5	R,S
10	NH-SO ₂ -	-CH ₃	p-nitro- -fenil	78° C- -tól	R,S
11	NH-CO-	-CH ₃	p-nitro- -fenil	84° C- -tól	R,S
12	NH-COO-	-CH ₃	-CH ₃	70-72° C	R,S



Közben termék Példaszám	B	R ¹³	R ¹⁴ képzetű csop.	Op.: R _f ..	Konfiguráció (1); (2)
13	NH-SO ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	Öl, 0,29	R,S
14	NH-CO-	-CH ₃	-CH ₃	Öl, 0,31	R,S
15	NH-SO ₂ -	-CH ₃ -	p-klór-fenil	95-96° C	R,S
16	NH-SO ₂ -	-CH ₃	fenil	105-106° C	R,S
17	NH-CO-	-CH ₃	3,5-dinitro- -fenil	79-84° C	R,S
18	NH-SO ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	p-toluil	100° C	R,S
19	NH-CO-	-CH(CH ₃) ₂	3,5-dinitro- -fenil	162-165° C	R,S
20	NH-SO ₂ -	-CH ₃	p-toluil	99-100° C	S,R
21	NH-CO-	-CH ₃	3,5-dinitro- -fenil	83° C	S,R
22	NH-SO ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	p-nitro- -fenil		R,S
22a	-NH-CO-NH-	CH ₃	fenil		R,S

(XIII) általános képletű vegyület

Közbenső termék Példaszám	B	R ¹³	R ¹⁴ képletű csop.	Op. R _f ..	Konfiguráció (1); (2)
23	NH-COO-	-CH ₃	benzil	olaj 0,61	R,S
24	NH-COO-	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	0,6	R,S
25	NH-SO ₂ -	-CH ₃	p-toluil	94-96° C	R,S
26	NH-COO-	-CH(CH ₃) ₂	benzil	olaj 0,69	R,S
27	NH-COO-	-CH(CH ₃) ₂	-C(CH ₃) ₃	93-95° C	R,S
28	NH-CO-	-CH(CH ₃) ₂	fenil	olaj 0,59	R,S
29	NH-CO-	-CH ₃	fenil	olaj 0,5	R,S
30	NH-SO ₂ -	-CH ₃	p-toluil	114-115° C	S,R
31	NH-SO ₂ -	-CH ₃	p-nitro- -fenil	152-155° C	R,S

Közbeneső termék Példaszám	B	R ¹³	R ¹⁴ képl. csop.	Op.: R _f ..	Konfiguráció (1); (2)
32	NH-CO-	-CH ₃	p-nitro- -benzil	102-103° C olaj	R,S
33	NH-COO-	-CH ₃	-CH ₃	0,32 olaj	R,S
34	NH-SO ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	0,28	R,S
35	NH-CO-	-CH ₃	-CH ₃		R,S
36	NH-SO ₂ -	-CH ₃	p-klór-fenil	82-86° C	R,S
37	NH-SO ₂ -	-CH ₃	fenil	120° C	R,S
38	NH-CO-	-CH ₃	3,5-dinitro- -fenil	161-164° C	R,S
39	NH-SO ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	p-nitro-fenil	153-156° C	R,S
40	NH-SO ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	p-tolil	180-182° C	R,S
41	NH-CO-	-CH(CH ₃) ₂	3,5-dinitro- -fenil	155-159° C	R,S

(XIX) általános képletű vegyületek

Közbenső termék Példaszám	B	E képl. csop.	R ¹⁴ képl. csop.	Op. R _f ..:	Konfiguráció (1); (2)
42	NH-SO ₂ -	(40)	p-toluil	, 0,8	R,S
43	NH-CO-	(40)	3,6-dinitro- -fenil	141° C	S,R
44	NH-SO ₂ -	(41)	p-toluil		R,S
45	NH-CO-NH-	(40)	fenil		R,S
46	NH-SO ₂ -	(40)	p-toluil	,0,8	S,R

Táblázatok magyarázata

- 1) toluol/ecetészter 1;1
- 2) Metilén-klorid/ecetészter 9:1
- 3) Metilén-klorid/ecetészter 1;4
- 4) Metilén-klorid/ecetészter 20:1
- 5) Kloroform/ecetészter 9:1
- 6) toluol/ecetészter 2:1
- 7) Ecetészter
- 8) Toluol/metil-izobutil-ke-ton 3:1
- 9) Toluol/ecetészter 4:1
- 10) Toluol/ecetészter 1:5

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű dihidro-
-piridin-származékok -- ahol

R^1 jelentése legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó
láncu alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva
lehet halogénatommal, hidroxilcsoporttal, 1-8 szénatomos
alkoxi-, karboxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-karbonil-
vagy fenilcsoporttal, vagy
3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy
6-10 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb háromszor
azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva
nitro-, ciano-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport-
tal, halogénatommal, 1-8 szénatomos alkoxi-, karboxil-,
1-8 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal,
vagy
3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy
6-10 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb háromszor
azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva
nitro-, ciano-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport-
tal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szén-
atomos alkoxikarbonil-csoporttal vagy 1-6 szénatomos

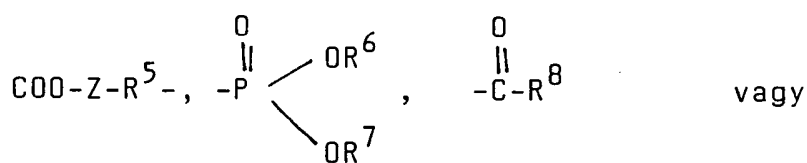


halogén-alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-tio-,
karbamoil-, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoportokat
tartalmazó dialkil-karbamoil-, 2-8 szénatomos alkenil-
csoporttal, amely adott esetben szubsztituálva lehet
1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy pedig
az arilcsoport továbbá szubsztituálva lehet adott
esetben 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-,
nitrocsoporttal, halogénatommal, ciano-, 1-4 szénatomos
halogén-alkil- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-csoport
tal szubsztituált fenil-szulfonil-oxi-csoporttal,
vagy

1-8 szénatomos alkil-amino- vagy legfeljebb 6 szénatomos
alkilcsoportokat tartalmazó dialkil-amino-csoporttal,
1-8 szénatomos acil-amino-, vagy 1-8 szénatomos alkoxi-
vagy 1-8 szénatomos alkil-tio-csoporttal, melyek adott
esetben szubsztituálva lehetnek ciklohexil- vagy fenil-
csoporttal, mely utóbbi szubsztituált lehet halogén-
atommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-
nitro-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos
alkoxi-karbonil-, ciano- vagy 1-4 szénatomos halogén-
-alkoxi-csoporttal, vagy

mono-, bi- vagy triciklusos, telített vagy telítetlen
heterociklusos csoport, amely legfeljebb 3 heteroatomot,
mégpedig nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat,
amely 1-4 szénatomos alkil-tio-csoporttal lehet szubsztituálva,

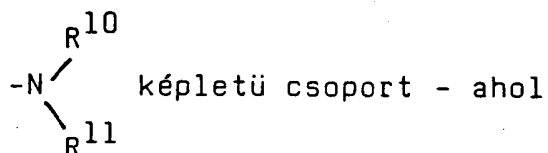
R^2 jelentése nitro- vagy cianocsoport vagy halogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 12 szénatomos alkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely szubsztituálva lehet nitro- vagy cianocsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi- vagy difluor-metil-tio-csoporttal vagy



$\text{-SO}_2\text{R}^9$ csoport, - ahol

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu vagy ciklusos telített vagy telítetlen, legfeljebb 12 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely oxigén- vagy kénatommal lehet megszakítva vagy szubsztituálva lehet azido-, hidroxil-, nitrocsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos aciloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-, ciano-, 1-8 szénatomos acil-csoporttal vagy adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-csoporttal szubsztituált fenil- vagy fenoxicssoporttal, vagy jelenthet

(a) képletű csoportot vagy



R^{10} és R^{11} lehet azonos vagy különböző és jelenthet hidrogénatomot, egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoportot, mely szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxilcsoporttal, legfeljebb 6 szénatomos alkoxicssoporttal, karboxil- vagy legfeljebb 10 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy adott esetben trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, vagy legfeljebb 6 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoporttal, vagy lehet 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely halogénatommal, legfeljebb 6 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, legfeljebb 4 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, difluor-metil-tio-, amino-, legfeljebb 8 szénatomos alkil-amino-, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó dialkilcsoporttal azonos vagy különböző módon szubsztituált fenilcsoport, vagy R^{10} és R^{11} együtt a nitrogénatommal 5-7-tagu telített vagy telítetlen heterociklusos



gyűrűt képezhet, amely további heteroatomként egy oxigénatomot, egy kénatomot vagy egy nitrogénatomot tartalmazhat és amely adott esetben R^{12} csoporttal lehet szubsztituálva, ahol

R^{12} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncu telített vagy telítetlen legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely fenilcsoporttal lehet szubsztituálva, amely fenilcsoport továbbá szubsztituálva lehet halogénatommal, legfeljebb 4 szénatomos alkil vagy alkoxi-csoporttal, nitro- és legfeljebb 4 szénatomos halogén-alkil-csoporttal vagy jelenthet fenilcsoportot, amely adott esetben halogénatommal, ciano-, nitro-, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy legfeljebb 4 szénatomos halogén-alkil-csoporttal lehet helyettesítve és

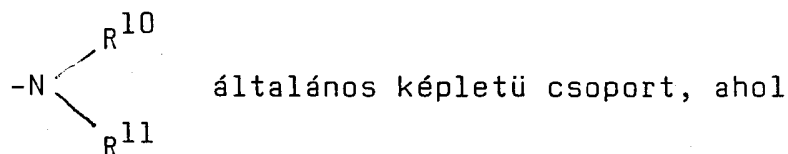
Z jelentése vegyértékvonal vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 10 szénatomos alkilénlánc és

R^6 és R^7 azonos vagy különböző lehet és hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy együtt az oxigénatomokkal 5-tagu gyűrűt képeznek egy etilénhidon keresztül és

R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 10



szénatomos alkilcsoport vagy (b) képletű csoport vagy

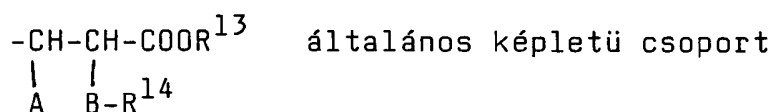


R^{10} és R^{11} jelentése a fenti és

- R^9 jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely nitro-, cianocsoporttal, halogénatommal, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporthal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxicsoporthal lehet szubsztituálva és
- R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncu vagy ciklusos legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil-, ciano-, fenilcsoporttal, halogénatommal vagy amino-etoxi-csoporttal lehet szubsztituálva vagy cianocsoportot jelent, vagy
- R^2 és R^3 együtt telített vagy telítetlen 5-7-tagu gyűrűt képez, amely adott esetben legfeljebb három azonos vagy különböző gyűrűtagot tartalmazhat, mégpedig $=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, O, CO, CS, S vagy $-\text{N}=$ csoportot tartalmazhat és
- R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 12 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, mely adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil- vagy fenil-csoporttal, mely önmaga szubsztituálva lehet nitro-



csoporttal, halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil-,
1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy tri-
fluor-metoxi-csoporttal vagy
lehet 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy
fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet
nitro-, 1-2 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos
alkoxicssoporttal vagy halogénatommal és
Y jelentése



ahol

A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és

B jelentése -NH-, -NH-CO-, -NH-CS-, -NH-COO-,
-NH-SO₂- vagy -NH-CO-NH- vagy -NH-CS-NH-
és

R¹³ jelentése hidrogénatom vagy
legfeljebb 12 szénatomos egyenes vagy elágazó
láncu alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet
halogénatommal, hidroxil-, karboxil-, ciano-,
1-8 szénatomos alkoxi-karbonil-, karbonil-,
alkil-amino-, alkil-amino- vagy legfeljebb 8
szénatomos dialkil-amino-, karbamoil-, 1-6 szén
atomos alkoxi- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi
szubsztituálva lehet nitro-, ciano-, trifluor-
metil-, trifluor-metoxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-
vagy 1-2 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogén-



atommal vagy

3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy
fenilcsoport, mely szubsztituálva lehet
halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-,
1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos halogén-
alkil- vagy 1-3 szénatomos halogén-alkoxi-cso-
porttal,

R¹⁴

jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó
láncu, legfeljebb 12 szénatomos alkil- vagy
alkenilcsoport, amely szubsztituálva lehet ha-
logénatommal, hidrox-, 1-8 szénatomos alkoxi-,
nitro-, ciano-, 1-8 szénatomos alkiltio-,
karboxi-, 1-8 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy
fenilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva
lehet nitro-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-
-metoxi-, 1-8 szénatomos alkil- vagy 1-8 szén-
atomos alkoxicssoporttal vagy halogénatommal,
3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy
6-10 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb
ötször azonos vagy különböző módon lehet
szubsztituálva nitro- vagy cianocsoporttal,
halogénatommal, 1-8 szénatomos alkil-, 1-8
szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos
alkil-tio-, karbamoil-, dialkil-karbamoil-
csoporttal, mely legfeljebb 6 szénatomos alkil-
csoportokat tartalmaz, karboxil-, 1-8 szénatomos



alkoxi-karbonil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-tio-, 1-6 szénatomos alkilszulfonil-, 1-6 szénatomos alkilszulfamoil-, amino-, 1-8 szénatomos alkil-amino- vagy legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó dialkil-amino- vagy 1-8 szénatomos acil-amino-csoporttal, vagy 5-7-tagu telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű, amely heteroatomként 1-3 oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmazhat, és fiziológiailag elfogadható sói előállítására, azzal jelem ezve, hogy a (II) általános képletű közbelső terméken keresztül - ahol R^4 és Y jelentése a fenti és

D jelentése oxigénatom vagy NH-csoport és

E jelentése két hidrogénatom vagy $-CHR^1$ - ahol R^1 jelentése a fenti -

a) egy (III) általános képletű aldehidet - ahol R^1 jelentése a fenti - és (II) általános képletű vegyületeket - ahol R^4 és Y jelentése a fenti és

D jelentése oxigénatom és

E két hidrogénatom -

adott esetben a keletkező benzilidén-származékok izolálása után (IV) általános képletű amino-krotonsav-származékkal - ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti - reagáltatunk vagy

b) egy (III) általános képletű aldehidet - ahol R^1 jelentése a fenti - (V) általános képletű vegyülettel - ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti - vagy közvetlenül vagy a keletkező (VI) általános képletű benzilidén-származék

izolálása után - ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti -
(II) általános képletű vegyülettel - ahol R^4 és Y jelentése
a fenti és

D jelentése NH_2 és

E jelentése hidrogénatom -
reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános
képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói előállí-
tására - ahol

R^1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4
szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil-
csoporttal, 1-2 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy
karboxicssoporttal lehet helyettesítve, vagy fenil-
csoport, amely legfeljebb 3 azonos vagy különböző
módon lehet szubsztituálva nitro-, ciano-, 1-4 szén-
atomos halogén-alkil-csoporttal, halogénatommal,
1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbo-
nil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi-, 1-2 szénatomos
halogén-alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-
-csoporttal vagy adott esetben 1-2 szénatomos alkil-
-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenil-
szulfonil-oxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi- vagy
1-4 szénatomos alkil-tio-csoporttal, melyek szubszti-

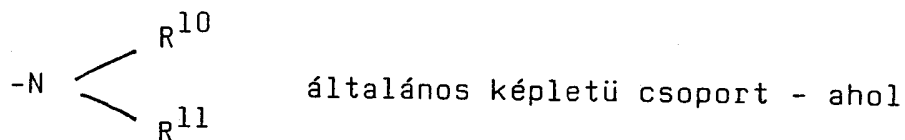
tuálva lehetnek ciklohexil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, nitro-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, ciano- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-csoporttal lehet szubsztituálva, vagy jelenthet továbbá mono- vagy biciklkusos telitetlen heterociklust, amely legfeljebb 3 heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigén-, vagy kénatomot tartalmazhat és amely adott esetben 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal lehet szubsztituálva, és

R^2 jelentése nitro- vagy cianocsoport, egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely helyettesítve lehet nitro- vagy cianocsoporttal, halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal, vagy

$-COO-Z-R^5$, $\overset{O}{\parallel} -C-R^8$ vagy $-SO_2R^9$ csoportokat, - ahol

R^5 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó láncu vagy ciklusos, telített vagy telitetlen, legfeljebb 8 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely oxigén- vagy kénatommal lehet megszakítva és amely szubsztituálva lehet hidroxil-, nitrocsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxilcsoporttal,

adott esetben halogénatommal vagy 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal szubsztituált fenil-csoporttal, vagy fenoxicssoporttal vagy



R^{10} és R^{11} azonos vagy különböző és lehet

hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet hidroxil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, karboxil- vagy legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi adott esetben helyettesítve lehet trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal, vagy lehet 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport, amely halogénatommal, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, vagy trifluormetil-, trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxi-csoporttal

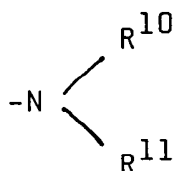
lehet szubsztituálva, vagy

R^{10} és R^{11} a nitrogénatommal együtt 5-7 tagu telített heterociklusos gyűrűt képezhet, amely további heteroatomként oxigénatomot, kénatomot vagy nitrogénatomot tartalmaz és amely R^{12} -vel lehet szubsztituálva, ahol R^{12} jelentése hidrogénatom, legfeljebb 4



szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal lehet szubsztituálva, mely fenilcsoport helyettesítve lehet halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy halogén-alkil-csoporttal, vagy lehet fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy 1-2 szénatomos halogén-alkil-csoporttal lehet szubsztituálva

- Z jelentése vegyértékvonal vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 8 szénatomos alkilénlánc és
- R⁸ jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy



általános képletű csoport - ahol

R¹⁰ és R¹¹ jelentése a fenti és

- R⁹ jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely helyettesítve lehet halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil vagy alkoxicssoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxi-csoporttal és
- R³ jelentése egyenes vagy elágazó láncu vagy ciklusos, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely helyettesítve lehet hidoxi- vagy amino-etoxi-csoporttal, vagy
- R² és R³ együtt telített vagy telítetlen 5-7 tagu gyűrűt képezhet, amely adott esetben három különböző gyűrűtagot



tartalmazhat, mégpedig $=CH-$, $-CH_2-$, O , CO , CS , $-N=-$ vagy S csoportot és

R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncu legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxilcsoporttal, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal vagy fenilcsoporttal, amely fenilcsoport szubsztituálva lehet halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal, vagy lehet 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal,

Y jelentése
$$\begin{array}{c} -CH-CH-COOR^{13} \\ | \quad | \\ A \quad B-R^{14} \end{array}$$
 általános képletű csoport -

- ahol

A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és

B jelentése $-NH$, $-NH-CO-$, $-NH-COO-$, $-NH-SO_2-$ vagy $-NH-CO-NH-$ csoport és

R^{13} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva lehet halogénatommal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkilcsoporttal,



vagy lehet 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport, amely szubsztituálva lehet halogén-atommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal,

R^{14} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu alkil- vagy alkenilcsoport, melyek legfeljebb 8 szénatomosak és amely utóbbi szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxil-1-4 szénatomos alkoxi-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva lehet halogénatommal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal, vagy lehet 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy lehet fenilcsoport, mely legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva halogénatommal, nitro-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-karbamoilcsoporttal, alkilcsoportonként legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó dialkil-karbamoil-, karboxil-1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-3 szénatomos halogén-alkil-, 1-3 szénatomos halogén-alkoxi-, 1-3 szénatomos halogén-alkil-tio-, 1-3 szénatomos alkilszulfonil-, 1-3 szénatomos alkilszulfamoil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, alkil-csoportonként legfeljebb 4 szénatomos dialkil-amino- vagy 1-4 szénatomos acilcsoporttal vagy



lehet továbbá 5-6 tagu telítetlen heterociklusos gyűrű, amely heteroatomként eg nitrogénatomot tartalmazhat -

előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat regáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói előállítására, - ahol

R^1 jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, vagy ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, vagy fenilcsoport, amely legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva, nitro-, ciano-, trifluor-metil-csoporttal, fluor- vagy klóratommal, metil-, metoxi- vagy trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-csoporttal, adott esetben metilcsoporttal, fluor- vagy klóratommal szubsztituált fenilszulfonil-oxi-csoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxi- vagy alkil-tio-csoporttal, melyek szubsztituálva lehetnek ciklohexil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi helyettesítve lehet metilcsoporttal vagy metoxicssoporttal, fluor- vagy klóratommal, vagy piridilcsoport és

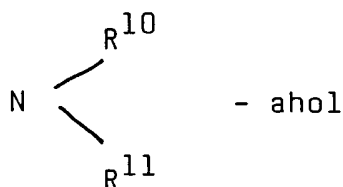
R^2 jelentése nitro vagy

O

$-COO-Z-R^5$ vagy $-C-R^8$ általános képletű csoport -

ahol

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben oxigén- vagy kénatommal lehet megszakítva és adott esetben hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy karboxilcsoporttal, fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxicssoporttal szubsztituált fenil- vagy fenoxicssoporttal lehet helyettesítve, vagy



R^{10} és R^{11} azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal, hidroxil-, etoxi-, metoxi-, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi helyettesítve lehet trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-2 szénatomos alkilcsoporttal, fluor- vagy klóratommal, vagy 1-2 szénatomos alkoxicssoporttal, vagy ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-

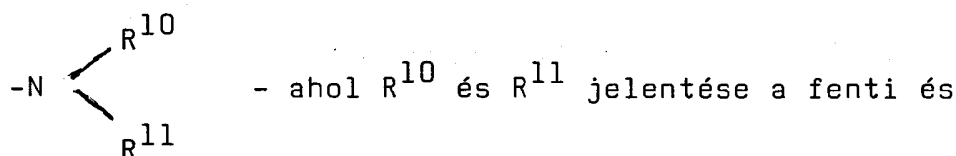
csoport vagy

fenilcsoport, amely helyettesítve lehet fluor- vagy klóratommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, amino- vagy 1-2 szénatomos alkil-aminocsoporttal, vagy

R^{10} és R^{11} együtt képezhetnek piperidinil-, morfolinil piperazinil- vagy N-benzil-piperazinil-csoportot és

Z jelentése egyértékvonal vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilénlánc és

R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, vagy



R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncu vagy ciklusos, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R^2 és R^3 együtt (f) képletű gyűrűt képez és

R^4 egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport vagy ciklopropilcsoport és

Y $-CH-CH-COOR^{13}$ általános képletű csoport - ahol
A B- R^{14}

A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és

B jelentése $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-COO-$, $-NH-SO_2-$ vagy $-NH-CO-NH-$ csoport és

- R¹³ jelentése egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet hidroxil-, metoxi- vagy fenilcsoporttal és
- R¹⁴ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncu, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva lehet hidroxil-, 1-2 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi szubsztituálva lehet metil-, trifluor-metilcsoporttal, fluor- vagy klóratommal, vagy lehet ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, vagy fenilcsoport, mely legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva, nitro- vagy cianocsoporttal, fluoratommal, 1-2 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, 1-2 szénatomos alkil-tio-, karbamoil-, karboxil-, 1-2 szénatomos alkoxi-karbonil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-2 szénatomos alkilszulfamoil- vagy 1-2 szénatomos alkil-amino-csoporttal, vagy lehet továbbá piridilcsoport -,

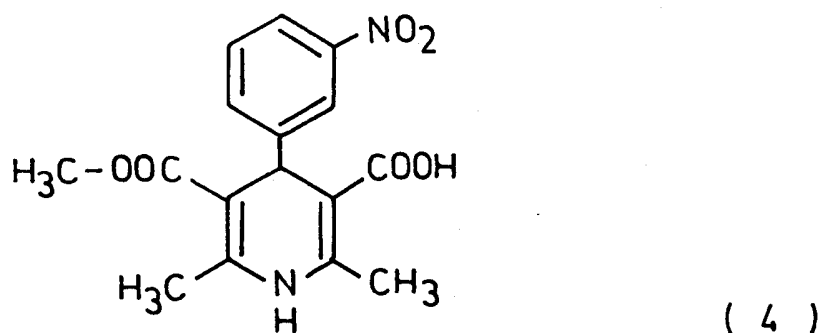
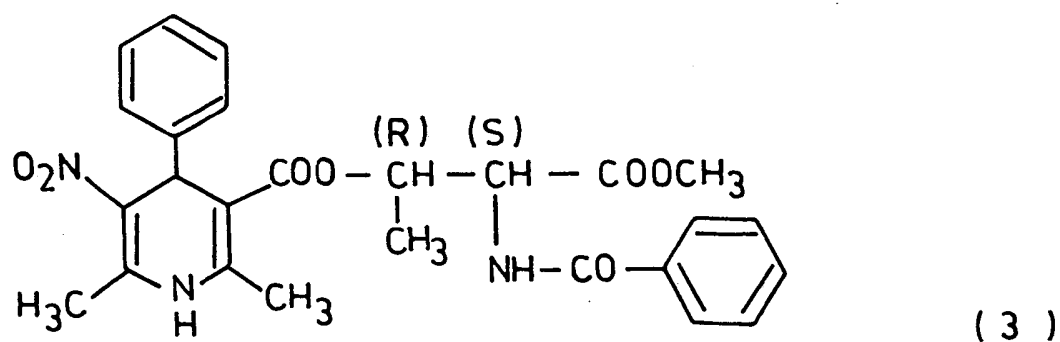
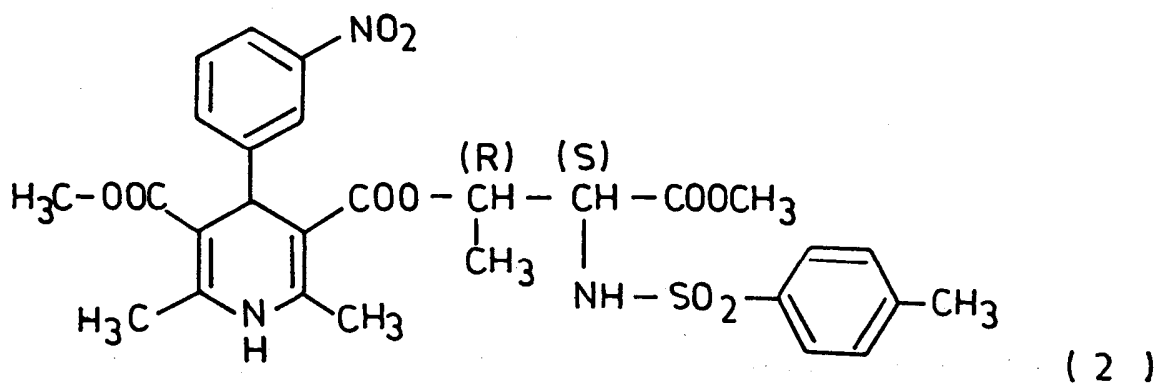
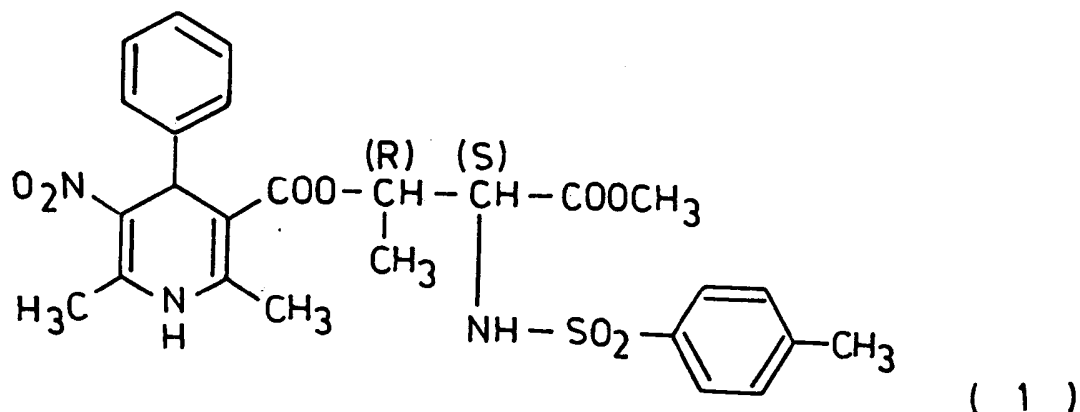
ezzel j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

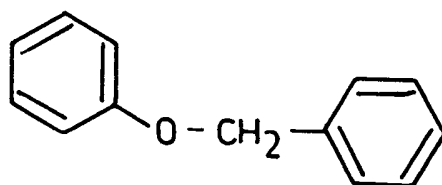
2 lap kiegészítéssel

A megalapítóról

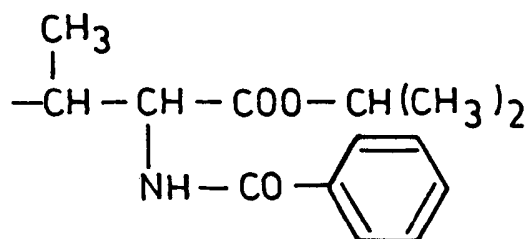
V. K. Föld

„DANUBIA” SZABADALMI ÉS VÉDELMI IRODA
20.

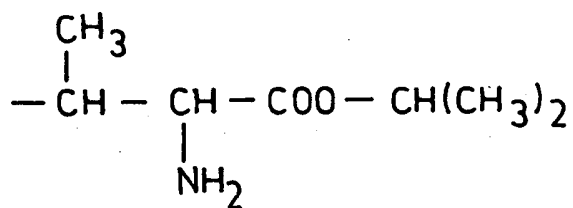




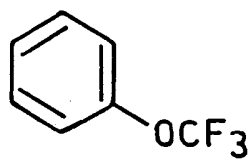
(10)



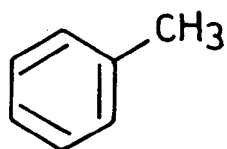
(11)



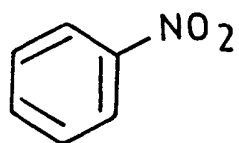
(12)



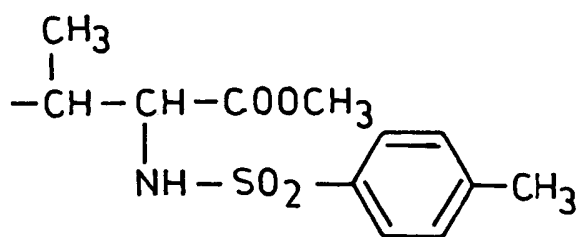
(13)



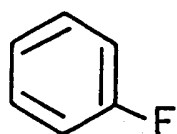
(14)



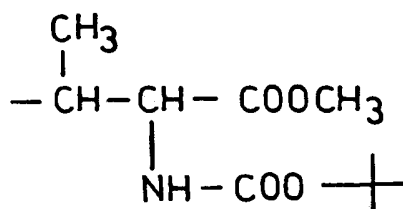
(15)



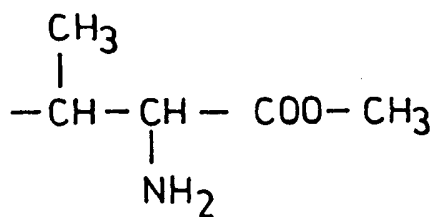
(16)



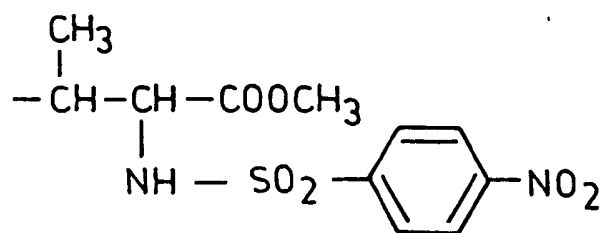
(17)



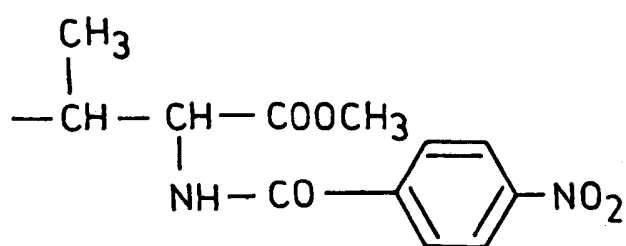
(18)



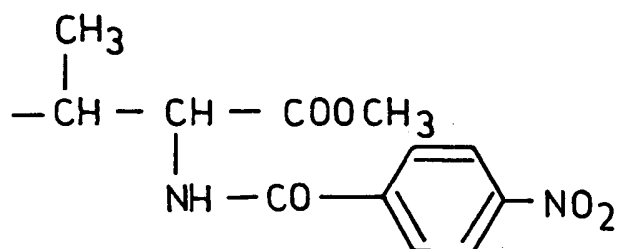
(19)



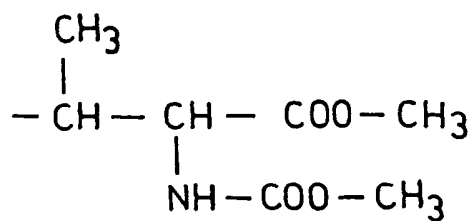
(20)



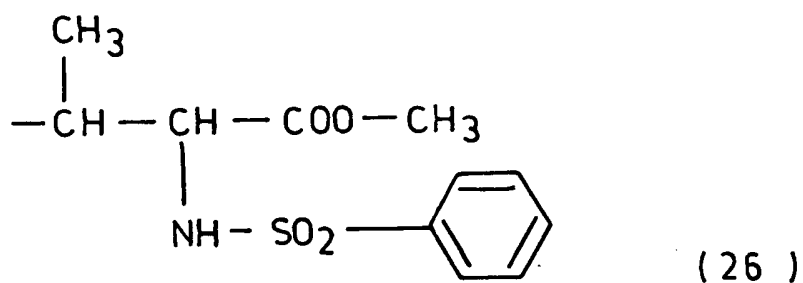
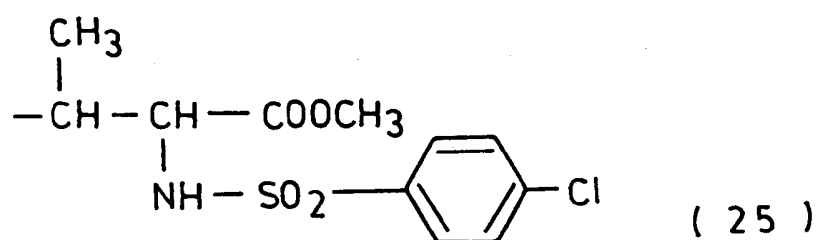
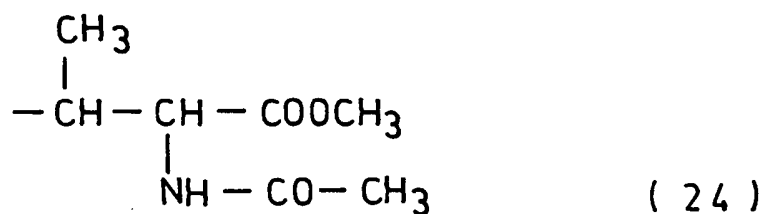
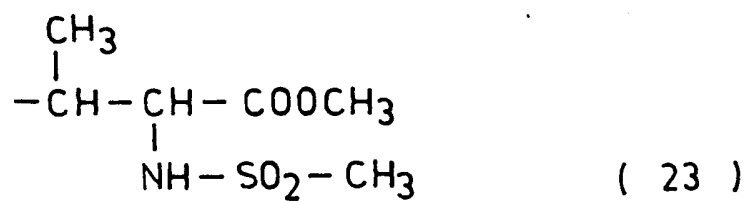
(21)

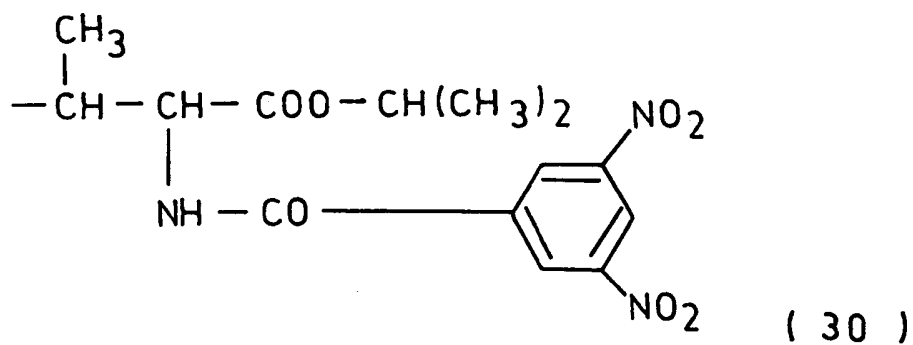
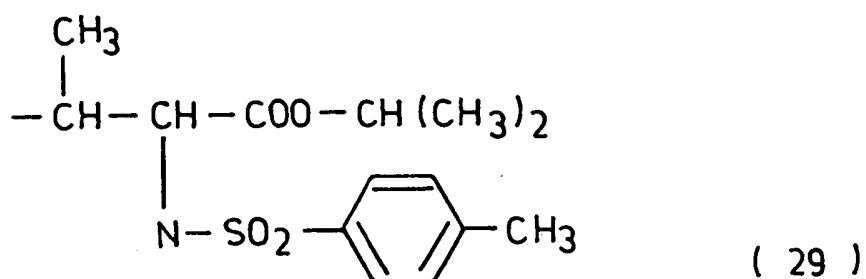
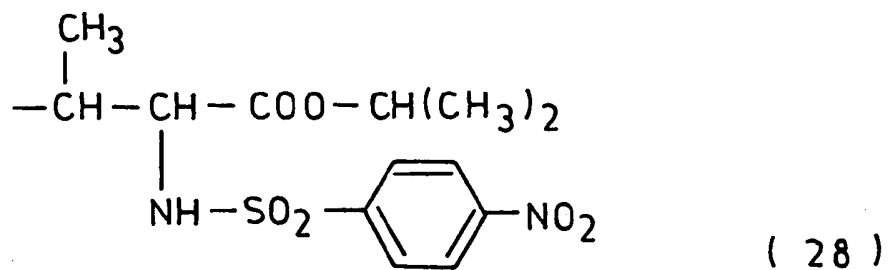
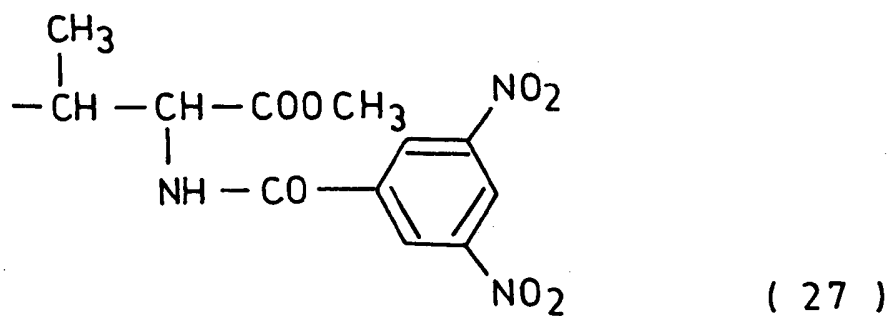


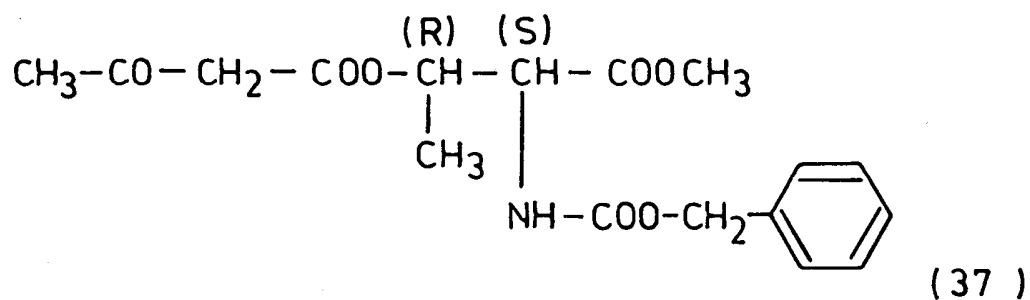
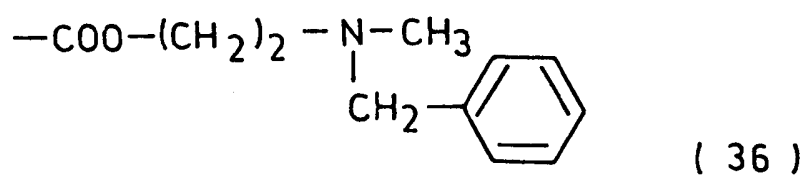
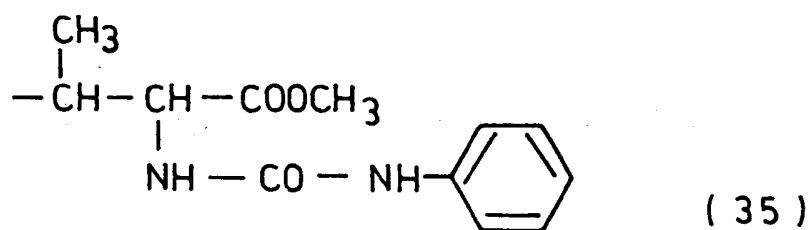
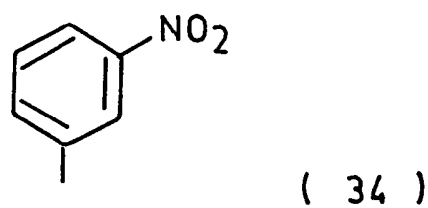
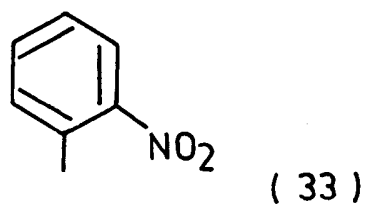
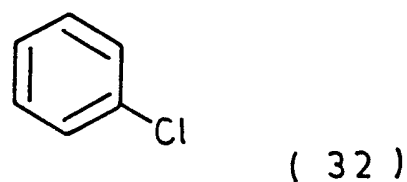
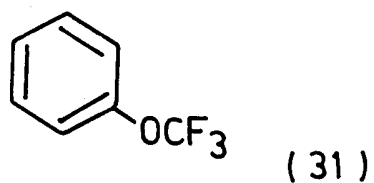
(21)

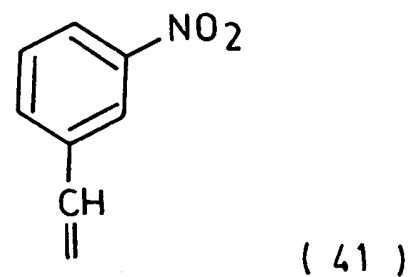
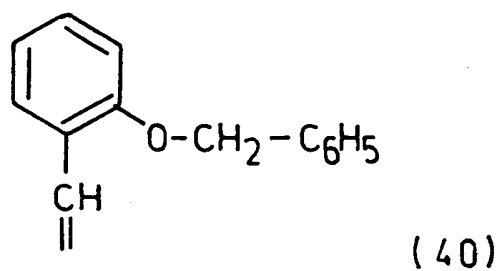
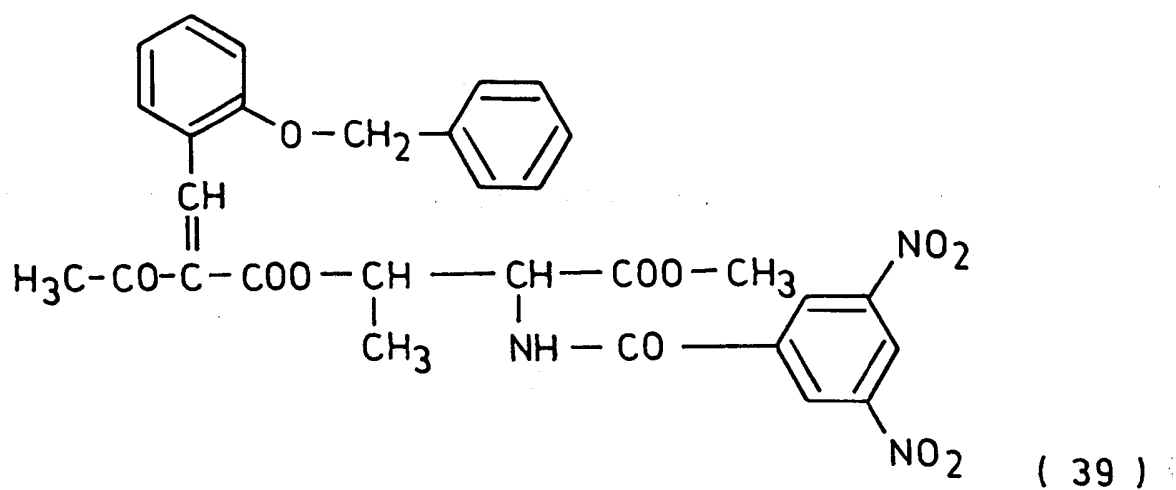
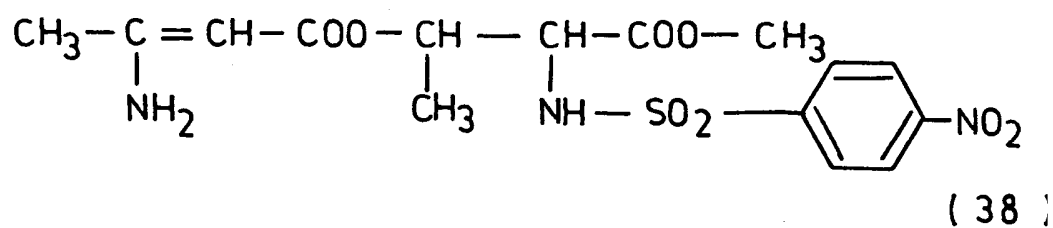
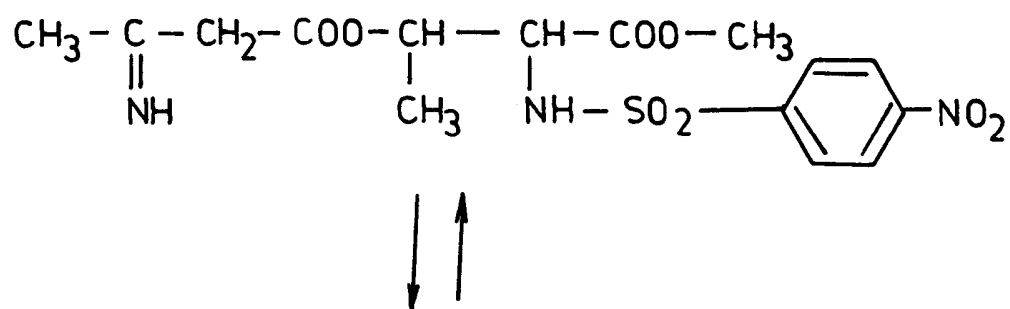


(22)

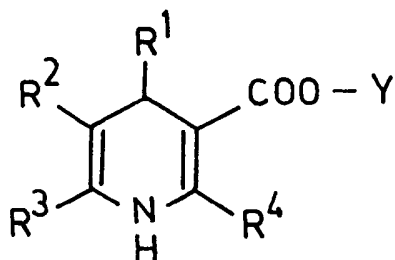




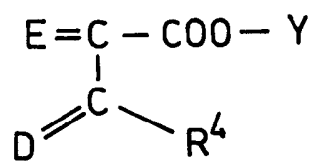




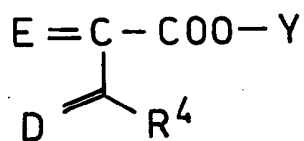
50772



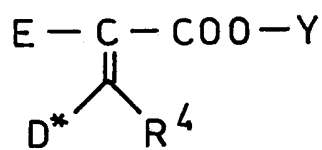
(I)



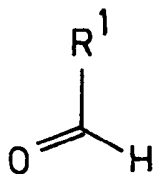
(II)



(II a)



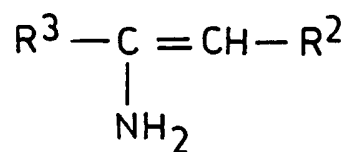
(II b)



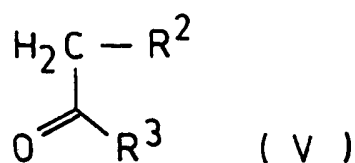
(III)

Válasz

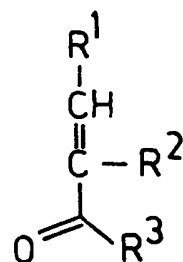
Főnök



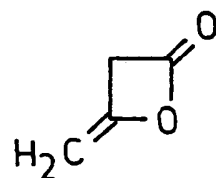
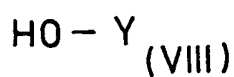
(IV)



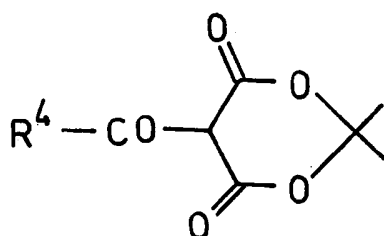
(V)



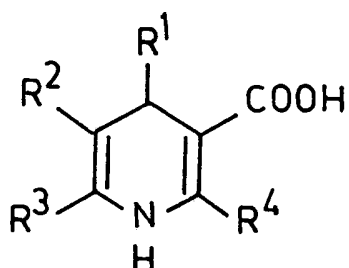
(VI)



(IX)



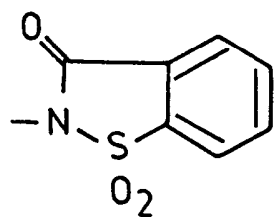
(X)



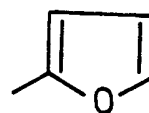
(XI)

Válasz

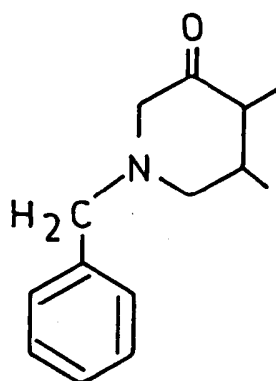
Törzs



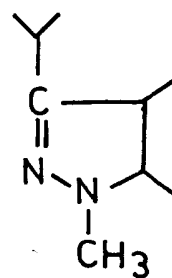
(a)



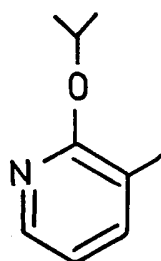
(b)



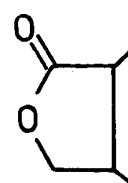
(c)



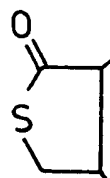
(d)



(e)



(f)



(g)

Vale

Tor