

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**203 330 B**

(21) A bejelentés száma: 4223/87  
(22) A bejelentés napja: 1987.06.10.  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 87/01356  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 88/09661

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 D 263/20**

C 07 D 417/10

A 61 K 31/42

(40) A közzététel napja: 1990.11.28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1991.07.29. SZKV 91/07

(72) Feltalálók:

Clark, David Alan, East Lyme, Connecticut (US)  
Johnson, Michael Ross, Chapel Hill,  
North Carolina (US)

(73) Szabadalmaz:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(54) **Eljárás oxazolidin-2-on-származékok és az azokat tartalmazó  
hipoglikémiás hatású készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű, 5RS(racém)- vagy 5R(optikailag aktív)-oxazolidin-2-onok és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására. Az (I) általános képletben

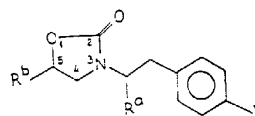
$R^b$  (1) általános képletű csoport, melyen belül X és  $X^1$  egymástól függetlenül hidrogén-, klór- vagy fluoratom vagy  $-CF_3$  csoport;

Y jelentése  $-COOR^1$ ,  $-CON(R^1)CH_2CONH_2$ , (2) általános képletű vagy (3) képletű csoport, melyekben

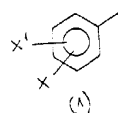
$R^1$  jelentése hidrogénatom vagy  $-CH_3$  csoport,

$R^4$  jelentése  $-CH_3$  vagy  $-CF_3$  csoport,

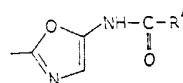
$R^a$  jelentése  $-CH_3$  csoport.



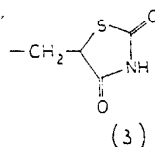
(1)



(A)



(2)



(3)

A leírás terjedelme: 20 oldal (ezen belül 5 ábra)

**HU 203 330 B**

A találmány tárgya eljárás hipoglikémiás (vércukor-szint-csökkentő hatású) készítmények hatóanyagaiként alkalmazható 4-[2-(5-aril-oxazolidin-2-on-3-il)-propbenzoészavak és ezek észterei, az ezekkel acilezett, glicin-amidok, s a belőlük előállítható oxazol- és tiazolidin-származékok előállítására.

Az inzulin korai felfedezése és ezt követően a cukorbeteg kezelésében való kiterjedt alkalmazása, valamint a szulfonil-karbamidok (pl. a klór-propamid, tobutamid, acetohexamid, tolazamid) és a biguanidok (pl. a fenformin) későbbi felfedezése és orális hipoglikémiás szerként való felhasználása ellenére a cukorbeteg kezeléséről megállapítható, hogy az nem kielégítő. Az inzulin alkalmazására a cukorbeteg kb. 10%-a esetében van szükség, mivel a szintetikus hipoglikémiás szerek az I. típusú diabetes, az inzulintól függő diabetes mellitus kezelésében nem hatásosak. Ez napi többszöri injekciót tesz szükségessé, amelyet a beteg rendszerint maga ad be. A megfelelő inzulinadag meghatározása a cukor a vizeletben vagy a vérben való gyakori meghatározását teszi szükségessé. A szükségesnél magasabb inzulindózis bevitele a vércukor-szint csökkenését idézi elő, amelynek számos hatása lehet (enyhe rendellenességek a vér glükóz-szintjében, súlyosabb esetekben kóma vagy esetleg halál).

A nem-inzulinfüggő diabetes mellitus (II. típusú diabetes) kezelése rendszerint diéta, testgyakorlás, orális szerek (pl. szulfonil-karbamidok) és súlyosabb esetekben inzulin kombinációjából áll. A klinikumban rendelkezésre álló hipoglikémiás szerek azonban sajnálatos módon más toxikus mellékhatásokkal járnak, ami korlátozza alkalmazásukat.

Mindenesetre, ha egy egyedi esetben valamelyik említett szer csődöt mond, egy másik alkalmazása eredményesnek bizonyulhat. Egyértelmű tehát, hogy továbbra is szükség van hipoglikémiás szerekre, amelyek kevésbé toxikusak vagy sikerrel alkalmazhatók olyan esetekben, amikor más gyógyszerek nem hatásosak.

Az előbbieken említett hipoglikémiás szereken kívül számos más vegyületről leírták, hogy ilyen típusú aktivitással rendelkezik (Blank: Burger's Medicinal Chemistry, 4. kiadás, II. rész, J. Wiley and Sons, N.Y., 1979, p. 1057-1080).

Ezt követően Schnur (4 332 952; 4 342 771; 4 367 234 és 4 617 312 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) különböző 5-aril- és 5-heteroaril-helyettesített oxazolidin- és tiazolidin-2,4-dionokat írt le. Kawamatsu és társai (4 461 902 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) p-helyettesített 5-benzil-tiazolidin-2,4-dionokat ismertettek, míg Holland (4 410 337 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) 5-alicikus-helyettesített oxazolidin-2,4-dionokról tárgyalt. Mindezek a vegyületek hipoglikémiás aktivitással rendelkeznek.

Újabban Egger és társai írtak le (a) általános képletű, hipoglikémiás hatású tiazolidin-2,4-dionokat; e képletben a szaggatott vonal adott esetben jelen levő kettős kötést jelent,

n értéke 0, 1 vagy 2,  
X jelentése -O-, -S-, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CO, CHOH vagy NR<sup>x</sup>,

R<sup>x</sup> jelentése acil-csoport,  
5 R<sup>y</sup> jelentése H, -CH<sub>3</sub> vagy -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
és az X-et tartalmazó heterociklusos gyűrű 2, a 2 és 3-helyzetben adott esetben különböző helyettesítőt tartalmaz.

10 Ugyancsak a közelmúltban írtak le számos vegyületet, amelyek általában a (b) általános képlettel írhatók le és hipoglikémiás, valamint elhízás elleni hatással rendelkeznek. A részletek a következőkben összegezhetők:

15 Smith és társai, 4 309 443 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás:

R<sup>1</sup>: H, F, Cl, CF<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup>: H, F, Cl,

R<sup>3</sup>: OH,

R<sup>4</sup>: H,

20 R<sup>5</sup>: H, CH<sub>3</sub>,  
m értéke 1-5,

R<sup>6</sup>: CH=CH-COOH;

- Ainsworth és társai, 4 338 333 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (I):

25 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése az előbbi,  
m értéke 1-6,

R<sup>6</sup>: O-Z'-CO<sub>2</sub>H,

Z' max. 10 szénatomos alkilén-, alkenilén- vagy alkinilén-csoport;

30 - Mills és társai, 4 391 826 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás:

R<sup>1</sup>: H vagy o-F,

R<sup>2</sup>: H,

R<sup>3</sup>: OH,

35 R<sup>4</sup>: H,  
R<sup>5</sup>: H, CH<sub>3</sub> vagy C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
m értéke 2,

R<sup>6</sup>: OH, alkanoil-oxi-, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>,

-COOCH<sub>3</sub> vagy -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

40 - Ainsworth és társai (II), 4 478 849 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és m azonos az (I) jelű

Ainsworth-féle szabadalom szerintivel

R<sup>6</sup>: -COOH vagy egy só, észter- vagy amid-csoport;

45 - Hindley, 4 593 023 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás:

R<sup>1</sup>: H, halogén, CF<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup>: H vagy halogén,

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> a kapcsolódó szén- és nitrogénatommal

50 2-oxo-morfolin-gyűrűt képez,

R<sup>5</sup>: H vagy CH<sub>3</sub>,

m értéke 1 vagy 2 és R<sup>6</sup>: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CO<sub>2</sub>H vagy

-COOH vagy ennek egy észtere és a értéke 1-6;

- Cantello, 4 607 033 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> és m az előzővel azonos, de

R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> a kapcsolódó szén- és nitrogénatommal

együtt morfolin- vagy homomorfolin-gyűrűt képez;

60 - Ainsworth és társai (III), 4 596 800 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás:

R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>p</sup>, R<sup>r</sup> és m azonos a Hindley-féle szabadalmi leírás szerintivel, de

R<sup>p</sup> és R<sup>q</sup> a kapcsolódó szén- és nitrogénatommal együtt 2-hidroxi-morfolin-gyűrűt képez;

– Ainsworth és társai (IV), 40 195 sz. európai szabadalmi bejelentés:

R<sup>j</sup>: m-CH<sub>3</sub>,

R<sup>k</sup>: H,

R<sup>p</sup>: OH,

R<sup>q</sup>: H,

m értéke 1–3;

– Borge és munkatársai, 142 102 számú európai szabadalmi bejelentés:

R<sup>j</sup>: H, halogén vagy CF<sub>3</sub>,

R<sup>k</sup>: H vagy halogén,

R<sup>p</sup>: OH,

R<sup>q</sup>: alkil,

m értéke 1 vagy 2

R<sup>r</sup>: O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>H vagy –COOH vagy egy észtercsoport.

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 5RS racém és 5R optikailag aktív oxazolidin-2-on-vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására; e képletben

R<sup>b</sup> jelentése (1) általános képletű csoport, melyen belül

X és X<sup>1</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, klór- vagy fluoratom vagy –CF<sub>3</sub> csoport;

Y jelentése –COOR<sup>1</sup>, –CON(R<sup>1</sup>)CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, (2) általános képletű vagy (3) képletű csoport,

R<sup>a</sup> jelentése –CH<sub>3</sub> csoport,

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy –CH<sub>3</sub> csoport,

R<sup>4</sup> jelentése –CH<sub>3</sub> vagy –CF<sub>3</sub> csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek közül legalább néhány (ha nem valamennyi) mutat vér-koleszterin-csökkentő tulajdonságokat is, így értékes eszköz a szív- és érrendszeri betegségek bekövetkezése valószínűségének csökkentésére. Ez a tulajdonság különösen jelentős hozzájárulást képez a találmány szerinti vegyületeknek a cukorbeteg kezelésére való felhasználása során, mivel ezekben az esetekben a szív- és érrendszeri betegség az egyik legfőbb elhalálozási ok.

Az (I) általános képletű oxazolidin-2-on-vegyületek az 5-helyzetben egy aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, amely R- vagy S-konfigurációban fordulhat elő, amint ezt a (4) ábrák bemutatják.

Az „5RS-racém” kifejezés azokra a találmány szerinti vegyületekre vonatkozik, amelyek nem-rezolvált, 5R- és 5S-izomert egyenlő arányban tartalmazó keveréket alkotnak. Az „5R optikailag aktív” megjelölés azokra a találmány szerinti vegyületekre vonatkozik, amelyek rezolváltak és a gyűrű 5. helyzetében levő szénatom R konfigurációjú. A találmány szerinti vegyületek hipoglikémiás aktivitása alapvetően vagy teljesen az említett 5R-izomerekhez fűződik.

A „gyógyászati szempontból elfogadható kationos sók” kifejezéssel a következő sókat kívánjuk jelölni:

– alkálifém-(pl. nátrium- és kálium-)sók,

– alkáli földfém-(pl. kalcium- és magnézium-)sók,

– alumíniumsók,

– szerves aminokkal képezett sók; ilyen szerves aminok pl. a következők:

benzatin (N,N'-dibenzil-etilén-diamin), kolin, dietanol-amin, etilén-diamin, meglumin (N-metil-glukamin), benetamin (N-benzil-fenetil-amin), dietilamin, piperazin, trometamin) 2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propán-diol), prokain stb.

Különösen kitüntetett ilyen só a nátriumsó.

10 A „gyógyászati szempontból elfogadható savadációs sók” kifejezés a következő sókat jelöli: kloridok, bromidok, jodidok, nitrátok, hidrogén-szulfátok, dihidrogén-foszfátok, mezilátok, maleátok, szukcinátok stb.

15 Az előbbieken meghatározott (I) általános képletű vegyületek közül – az előállítás egyszerűsége és az általában magasabb hipoglikémiás aktivitás miatt kitüntetettek azok, amelyek a következő helyettesítőket tartalmaznak:

R<sup>b</sup> (1) általános képletű csoport, ahol

X és X<sup>1</sup> jelentése az előbbieken megadott,

Y jelentése –CONHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> vagy (2) általános képletű csoport, különösen az utóbbi, R<sup>4</sup> (előbbieken megadott) jelentésétől függetlenül,

R<sup>a</sup> jelentése metil-csoport.

25 X előnyös jelentése – ha X<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom – m-Cl, p-Cl, m-F és m-CF<sub>3</sub>, különösen m-Cl; vagy

X és X<sup>1</sup> jelentése 3 és 4 helyzetű klóratom.

30 Az optikailag aktív 5R-vegyületeket előnyben részesítjük a racém 5RS-vegyületekkel szemben, mivel egységnyi tömegről vonatkoztatva maximális hipoglikémiás aktivitást tartalmaznak.

35 Mivel R<sup>a</sup> jelentése metil-csoport, a gyűrű-nitrogénnel szomszédos szénatomor, azaz az oldallánc 2-helyzetében egy második aszimmetria-centrum alakul ki [(5) képletek]; ez a számozás abban az esetben érvényes, ha a vegyületeket 4-[2-(5-helyettesített-oxazolidin-2-on-3-il)-alkil]-benzoészav-származékokként nevezzük el.

40 Ebben az esetben a 2R/5R optikailag aktív variánszt részesítjük előnyben a megfelelő 2S/5R diasztereomer változatokkal szemben, míg a 2R/5R/2S/5S(RR/SS) racémátot előnyben részesítjük a 2R/5S/2S/5R(RS/SR) racémáttal szemben.

45 Ugyancsak a találmány tárgya olyan gyógyszerkészítmények előállítása, amelyek hipoglikémiás hatássosság szempontjából megfelelő mennyiségű (I) általános képletű vegyületet és egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagot tartalmaznak, s alkalmasak a hiperglikémia emlősökben való kezelésére, amely abból áll, hogy az emlősöket egy, az előbbieken meghatározott (I) általános képletű vegyület hipoglikémiás hatás szempontjából megfelelő mennyiséggel kezeljük.

55 A találmány szerinti hipoglikémiás savak – (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Y=COOH – könnyen előállíthatók az 1. Folyamatábrán összegzett reakciólépésekkel. Ebben a Folyamatábrában az (I) általános képletet (I<sup>1</sup>) alakban, másként írjuk fel; e képletben

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> és Y jelentése az előbbieken megadott és Z jelentése (I''') csoport.

A (D) általános képletű, diasztereoizomereket kevésként tartalmazó köztitermékeket Ainsworth és társai előbbieken idézett (III) és (IV) szabadalmi leírása általánosságban tárgyalja és egyes esetekben konkrétan hipoglikémiás hatású anyagként jelöli meg. Ezeket a köztitermékeket lényegében az említett hivatkozásokban leírt alternatív módszerek szerint állítjuk elő.

Az 1. Folyamatára magyarázata a következő:

A sav jellegű vegyületeket [Y jelentése -COOH az (I) általános képletű vegyületben] általában a jobb és bal oldalon feltüntetett vegyületek keverékéből - (A)/(A') és (B)/(B') - állítjuk elő (e vegyületek egyike amin, a másik pedig keton vagy aldehid); első lépésben egy (C)/(C') imin képződik.

Az imin könnyen előállítható oly módon, hogy az ament és a karbonil-vegyületet a reakcióra egyébként közömbös oldószerben reagáltatjuk, amely a vízzel azeotróp elegyet alkot. Különösen használható oldószer a benzol és a toluol, amelyek alkalmazása esetében a víz visszafolyatás közben könnyen eltávolítható. A képződött vizet Dean-Stark csapdában gyűjtjük össze. Kitüntetett a benzol, amelyben a reakció könnyen végbemegy a benzol visszafolyatási hőmérsékletén, atmoszféranyomáson. A (C) köztitermék-imint ezután redukáljuk, előnyösen NaBH<sub>4</sub> feleslegével metanolban. A redukció enyhe körülmények között, pl. 0-50 °C-on végbemegy. Figyelemre méltó, hogy (C') keton-karbonil-csoportja egyidejűleg karbinol-csoporttá redukálódik.

Ha az (A) vagy (B') kiindulási anyag racém, a (D) termék diasztereomer-racém vegyületepárt jelent. Hasonlóképpen, ha az (A) beta-hidroxi-amin optikailag aktív R változatát alkalmazzuk, a termék 2 optikailag aktív diasztereoizomert tartalmaz. Elvben, függetlenül attól, hogy racémek vagy optikailag aktívak, ezek a diasztereomerek ebben a fázisban különböző módszerekkel (pl. kromatográfia vagy frakcionált kristályosítás) választhatóak szét. Ainsworth és társai (III) (I. a fenti idézetet) a (D) vegyület - amelyben X=H és R<sup>a</sup>=CH<sub>3</sub> - egyik diasztereomer racém párját választotta szét (a sztereokémia részletezése nélkül). A jelenlegi gyakorlat szerint az ilyen szétválasztást inkább a következő fázisra viszik át, ahogyan ezt a következőkben bemutatjuk.

Ennek az eljárásnak a foganatosítási módjai a szakember számára nyilvánvalóak. A metil-csoport elvben pl. más észter-csoportokkal, pl. etil- vagy benzil-csoporttal helyettesíthető. Továbbá az 1. Folyamatára jobboldali ágában az (A') vegyület (A'')-vel helyettesíthető és így (C'') keletkezik, amelyet ugyancsak a (D) vegyületté redukálunk.

A további változatok esetében a nemesfém-katalizátor fölött végzett hidrogénezést (a reakcióra nézve közömbös oldószerben) alkalmazzuk a metanolban végzett nátrium-bórhidrides hidrogénezés helyett, vagy a két lépést egyidejűleg hajtjuk végre egyetlen fázisban, standard redukív aminálási (redukív alkilációs) körülmények között. Mindenesetre, ha hidrogént

és nemesfém-katalizátort alkalmazunk, ügyelnünk kell arra, hogy a reakciókörülményeket megfelelően enyhének válasszuk meg és így elkerüljük a benziles hidroxil-csoport hidrogenolitikus elvesztését.

Az előzőkben és a leírás egyéb helyein alkalmazott értelemben a „reakcióra nézve közömbös oldószer” kifejezés olyan oldószerre vonatkozik, amely nem reagál a kiindulási anyagokkal, reagensekkel, köztitermékekkel vagy termékekkel oly módon, hogy ez hátrányosan befolyásolná a keresett termék kitermelését.

A (D) általános képletű köztitermékeket ezután klórhangyasav-metilészterrel reagáltatjuk a reakcióra nézve közömbös oldószerben, pl. metilén-kloridban egy tercier-amin jelenlétében, 0-50 °C hőmérsékleten. Így (C''') általános képletű köztitermék-karbamátot kapunk.

Ez utóbbit, rendszerint csak nyers formában izolálva, ezután egy erős bázis (pl. NaOH) feleslegével reagáltatjuk egy vizes szerves oldószerben, ismét 0-50 °C-on. Ennek során egidejűleg ciklizáljuk (az oxazolidionon képződése mellett) és hidrolizáljuk a metil észtert (I) általános képletű karbonsav - Y jelentése -COOH - keletkezése mellett. A reakcióelegyet megsavanyítjuk és szerves oldószerrel extrahálunk; így a terméket szabad sav-alakban különítjük el. Általában ezt az eljárást követjük.

Mivel R<sup>a</sup> jelentése metil-csoport (és ha egy korábbi fázisban nem hajtottunk végre szétválasztást), a kezdetben képződő termék két d,l-pár vagy racémát (RR/SS és RS/SR) lesz, ha a kiindulási amin racém, és két optikailag aktív diasztereoizomer, ha az amin optikailag aktív. Mindkét esetben azt találtuk, hogy ezek az izomerek oszlopkromatográfián könnyen szétválaszthatók. Hipoglikémiás szerként általában aktívabb a polárisabb RR/SS racémát vagy a 2R/5R diasztereoizomer.

Az (I) általános képletű vegyület előállításához szükséges kiindulási anyagok - ha Y jelentése -COOH - a kereskedelemben könnyen hozzáférhetőek vagy irodalomból ismert módszerekkel előállíthatók. A racém 2-amino-1-fenil-etanol pl. a kereskedelemben beszerezhető vagy analógjaival együtt előállítható a következő módszerek szerint:

- Collin és társai, J. Med. Chem., vol. 13, p. 674, 1970;  
- Lednicer és társai előző cit., vol. 11, p. 1258-1262, 1968.

Az optikailag aktív R-2-amino-1-aryl-etanol-analógokat általában úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő racémátot egy optikailag aktív savval rezolváljuk, diasztereomer sók képzésén keresztül.

A fenil-csoporton Cl-ral helyettesített R-2-amino-1-fenil-etanol pl. a Készítménypélda szerint állítjuk elő. A fenil-glioxál ugyancsak a kereskedelemben hozzáférhető, vagy - analógjaihoz hasonlóan - előállítható a következő módszerekkel:

- Ainsworth és társai (II), amelyet az előzőkben idéztünk és

- Reed, 201 221 sz. európai szabadalmi bejelentés.

A 4-(2-oxo-propil)-benzoesav-metilészter, hasonlóan az RS-, R- és S-4-(2-amino-propil)-benzoesav-me-

tilészterhez ugyancsak előállítható Ainsworth és társai (II) módszerei szerint (l. az előbbi idézet).

Az (I) általános képletű hipoglikémiás savak (Y jelentése  $-\text{COOH}$ ) köztitermékként is szolgálnak olyan további (I) általános képletű hipoglikémiás vegyületek előállítására, amelyekben Y jelentése  $-\text{COOH}$ -tól eltérő, amint ezt a 2. Folyamatábrán bemutatjuk [itt az (I) általános képletet  $\text{R}^c\text{-Y}$  alakban írjuk fel].

Általában úgy járunk el, hogy a savat először az (E) savkloriddá alakítjuk át, szokásos módszerekkel, pl. főlős mennyiségű tionil-kloriddal végzett reagáltatással, a reakció szempontjából közömbös oldószerben, 30–100 °C-on. Oldószerként a jelen esetben igen megfelelő a benzol, amikor is a reakciót a reakcióelegy visszafolyatási hőmérsékletén hajtjuk végre. A reakció befejeződése után az oldószert és a reagens felesleget egyszerűen, lepárlással távolítjuk el, amelyet a végső szakaszban nagyvákuumban végzünk.

Az (I) általános képletű glicin-amidok – amelyekben R jelentése  $-\text{CONR}^1\text{CH}_2\text{CONH}_2$  – közvetlenül a savkloridból állíthatók elő, a szokásos módszerekkel, glicin-amiddal vagy ennek egy megfelelő származékával, azaz egy  $\text{HNR}^1\text{CH}_2\text{CONH}_2$  általános képletű vegyülettel való reagáltatással egy, a reakcióra nézve közömbös oldószerben, pl. metilén-kloridban, megfelelő mennyiségű tercier-amin (pl. trietil-amin) jelenlétében (az egyidejűleg képződő HCl semlegesítésére), 0–50 °C-on. A glicin-amidot szokásosan glicin- metilészterből vagy szarkozin-metilészterből kiindulva állítjuk elő.

Egy másik eljárás szerint – és kitüntetett, illetve az oltalmi igényünkben szereplő módon – az említett (I) általános képletű glicin-amidokat úgy állítjuk elő, hogy először a glicin-metilésztert vagy a szarkozin-metilésztert az (E) savkloriddal reagáltatjuk, az (F) metilészter előállítására. A reakciót rendszerint a reakcióra nézve közömbös oldószerben, pl. metilén-kloridban végezzük, egy tercier-amin (pl. trietil-amin) jelenlétében, amelynek mennyisége legalább elégséges kell, hogy legyen az egyidejűleg képződő HCl megkötéséhez. A hőmérséklet nem kritikus: általában megfelelő a 0–50 °C. Előnyösen úgy járunk el, hogy a glicin- vagy a szarkozin-metilészter szabad bázis-alakját állítjuk elő a megfelelő hidrokloridból, in situ, a kívánt oldószerben és a szárított glicin- vagy szarkozin-metilészter-oldathoz egyszerűen hozzáadjuk a savkloridot és a tercier-amin.

A kapott (F) metilésztert ezután ammóniával reagáltatjuk a keresett (I) általános képletű glicin-amid képződése közben, amely általános képletben Y jelentése  $-\text{CON}(\text{R}^1)-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ . A reakciót általában úgy végezzük, hogy az észtert a reakcióra nézve közömbös oldószerben 0–50 °C-on ammónia-felesleggel reagáltatjuk, előnyösen oly módon, hogy az (F) észter metanolos oldatát 0–5 °C-on a gázhalmazállapotú ammóniával teltjük és hagyjuk – szobahőmérsékleten – végbemenni a reakciót, amíg az teljessé nem válik.

Ha a 2-helyettesített-5-acil-amino-oxazolt – azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése (2) általános képletű csoport – kívánjuk előállítani, az (I) glicin-amidot, amelyben Y jelentése –

$\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ , trifluor-ecetsav-anhidriddel (ha  $\text{R}^4=-\text{CF}_3$ ) vagy ecetsav-anhidriddel (ha  $\text{R}^4=-\text{CH}_3$ ) reagáltatjuk egy erősen savas katalizátor, így  $\text{CF}_3\text{COOH}$  jelenlétében, adott esetben a reakcióra nézve közömbös oldószer, pl. metilén-klorid jelenlétében, 20–50 °C-on. Általában erőteljesebb körülményeket alkalmazunk (reakcióhőmérséklet 50 °C közelében vagy 50 °C), ha  $\text{R}^4=-\text{CH}_3$ , míg enyhébb reakciókörülményeket (oldószeres hígítás, szobahőmérséklet) akkor, ha  $\text{R}^4$  jelentése  $-\text{CF}_3$ .

Egy másik megoldás szerint a metilésztert közvetlenül a savból állítjuk elő a szokásos módon, diazometánnal végzett reakcióval, a reakcióra nézve közömbös oldószerben, pl. éter/metanol elegyben. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a sav metil észterrel való átalakítására más, szokásos módszerek is alkalmazhatók, pl. a vegyes anhidrides eljárások.

A metilészter ugyancsak megfelelő köztitermék olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Y jelentése (3) általános képletű (tiazolidin-2,4-dion-5-il)-metil-csoport.

Így – a 2. Folyamatábrára baloldali ágát követve – a metilésztert a szokásos módon  $\text{LiAlH}_4$ -del redukáljuk; így a (G) hidroxi-metil-vegyületet és a szokásos,  $\text{MnO}_2$ -vel végzett oxidációval a (H) aldehidet állítjuk elő. Végül a (H) aldehidet a szokásos módon tiazolidin-2,4-dionnal kondenzáltatjuk egy bázis, pl. nátrium-acetát jelenlétében a reakcióra nézve közömbös oldószerben, pl. dimetil-formamidban, magasabb hőmérsékleten, a benzilidén-köztitermék előállítására (125–175 °C) [(6) általános képletű vegyület].

Ezt a szokásos módon redukáljuk, pl. főlős mennyiségű nátrium-amalgámmal, a reakcióra nézve közömbös oldószerben, pl. metanolban 0–50 °C-on, előnyösen szobahőmérsékleten és kívánt esetben a terméket kationos só alakjában különítjük el.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható kationos sóit általánosabb módon úgy állítjuk elő, hogy a sav-alakokat megfelelő – rendszerint 1 egyenértéknyi mennyiségű – bázissal reagáltatjuk, egy koszolvensben. Jellegzetes bázisok a következők:

nátrium-hidroxid, nátrium-metilát, nátrium-etilát, nátrium-hidrid, kálium-metilát, magnézium-hidroxid, kalcium-hidroxid, benzatin, kolin, dietanol-amin, etilén-diamin, meglumin, benetamin, dietil-amin, piperazin és trometamin.

A sót szárazra párlással vagy egy nem-oldószer hozzáadásával különítjük el. Egyes esetekben a sók úgy állíthatók elő, hogy a sav oldatát összekeverjük a kation egy másik sójának az oldatával (ilyen só pl. a hexánsav nátrium-sója vagy a magnézium-oleát), olyan oldószer alkalmazásával, amelyben a keresett kationos só kicsapódik. A sót másképpen is elkülöníthetjük, pl. betöményítéssel és egy nem-oldószer hozzáadásával.

A gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sókat hasonlóképpen úgy állítjuk elő, hogy a találmány szerinti vegyületek bázisos alakját – rendszerint egy egyenértéknyi – a savaddíciós sónak megfelelő savval

reagáltatjuk, egy konzolvensben. Jellegzetes savak a következők:

HCl, HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,5 mólegyenértéknyi mennyiség alkalmazása esetén a szulfát, 1 mólegyenértéknyi mennyiség alkalmazása esetén a hidrogén-szulfát képződik), CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H és p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H. A savaddíciós sókat ugyanúgy különítjük el, mint a kationos sókat.

Az előbbieken meghatározott (I) általános képletű vegyületek könnyen adaptálhatók az antidiabetikus szerként való klinikai alkalmazáshoz. A klinikai felhasználáshoz szükséges aktivitást a hipoglikémiás hatás kimutatására szolgáló teszttel határozzuk meg, ob/ob egerekben, a következő eljárás szerint.

5–5 db, nyolc hetes C57 BL/6J-ob/ob egeret (Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) egy-egy ketrecben helyeztünk el, a szokásos állattartási gyakorlatnak megfelelően. 1 hetes akklimatizációs periódus után az állatokat lemérjük és bármilyen kezelést megelőzően 25 µl vért veszünk a szemből.

A vérmintát azonnal hígítjuk – 1:5 arányban, olyan sóoldattal, amely 2,5 mg/ml nátrium-fluoridot és 2 % nátrium-heparint tartalmaz – és a metabolit-elemzésig jégben tartjuk. Ezután az állatoknak 5 napon át, naponta 5–50 mg/kg mennyiségben gyógyszert, ill. egy pozitív kontrollcsoportnak 50 mg/kg ciglitazont (Sohda és társai 4 461 902 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; Chem.Pharm.Bull., vol. 32, p. 4460–4465, 1984) vagy vivőanyagot adunk. Valamennyi gyógyszer 0,25 tömeg/térf.% metil-cellulózban mint vivőanyagban visszük be. Az 5. napon az állatokat újra lemérjük és szemem keresztül elvértetjük, a vérmetabolit-szintek meghatározására. A frissen levett mintákat 2 percen át szobahőmérsékleten 10 000 g sebességgel centrifugáljuk. A felüliszóban a glükózt pl. az ABA Bichromatic Analyzer (az Abbot Laboratories, Diagnostic Division lajstromozott védjegye; Pasadena, Kalifornia, Amerikai Egyesült Államok) segítségével határozzuk meg. Ennek során az A-gent (ugyancsak az említett Abbot Laboratories lajstromozott védjegye) alkalmazzuk, glükóz-UV-reagens-rendszerrel (hexokináz-módszer), 20, 60 és 100 mg/dl-es standard-ekkel. Ez Richterich és Dauwalder módszere (Schweiz.Med.Wochenschrift, vol. 101, 860, 1971) módosításának tekinthető.

A plazma-glükóz-koncentrációt a következő egyenlet szerint határozzuk meg:

$$\text{mintaérték} \cdot 5 \cdot 1,67 = 8,35 \cdot \text{mintaérték (mg/dl)}$$

Ebben 5 a hígítási tényező és 1,67 a plazma hematokrit-értékének megfelelő korrekció (feltételezve, hogy a hematokrit-érték 40 %).

Azoknak az állatoknak az esetében, amelyek vivőanyagot kaptak, lényegében változatlanok maradnak a hiperglikémiás glükóz-szintek (pl. 250 mg/dl), míg a pozitív kontrollt képviselő állatok glükózszintje csökkent (pl. 130 mg/dl). A vizsgálandó vegyületeket a glükózszint normalizálásval (%) jellemezzük. 100 %-nak tekintjük azt a glükózszintet, amely ugyanakkora, mint a pozitív kontrollé (azaz 130 mg/dl); 50 %-os az a glükózszint, amely a vivőanyag-kontroll és a pozitív

kontroll közötti különbség felének felel meg (azaz 190mg/dl) és 125 %-os az a glükózszint-csökkenés, amelynek során a szint 1,25-ször nagyobb mértékben csökken, mint a pozitív kontroll esetében (azaz 100 mg/dl) stb.

Az (I) általános képletű vegyületek 10 mg/kg dózisban jellegzetesen 21–127 %-os glükózszint-normalizálódást mutatnak; az aktívabb vegyületek a 71–127 % tartományban helyezkednek el. Így pl. azok az optikailag aktív 2R/5R (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R<sup>b</sup> jelentése m-klór-fenil-csoport,

R<sup>a</sup> jelentése –CH<sub>3</sub> és

Y jelentése (2') általános képletű csoport vagy

–CONHCH<sub>2</sub>– CONH<sub>2</sub> csoport,

10 mg/kg dózisban egyaránt 100 %-os glükózszint-normalizálást idéznek elő.

Az ok az (I) általános képletű racém RR/SS vegyületek, amelyekben

20 R<sup>b</sup> jelentése m-klór-fenil-, p-klór-fenil- vagy p-fluor-fenil-csoport,

R<sup>a</sup> jelentése –CH<sub>3</sub> és

Y jelentése (2), (3') általános képletű csoport vagy –CO– NHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> csoport,

25 általában az aktívabb tartományban (71–127 %) helyezkednek el 10 mg/kg dózisban.

Következtetésünket, amely szerint a találmány szerinti vegyületek egyben értékes koleszterinszint-csökkentő tulajdonságokkal is rendelkeznek, a következő vizsgálata alapozzuk, amelynek során a 21. példa termékét, a racém RR/SS 2-(4-{2-[5-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-fenil)-5-(trifluor-acetil-amino)-oxazolt alkalmazzuk.

A Jackson Laboratories-ből beszerzett C57BR/cd J törzsből származó egereket (koruk 6–12 hét) használunk fel, a laboratóriumban való 2–4 hetes akklimatizációs periódus után, amelynek során az állatok ad libitum kapnak vizet és standard laboratóriumi tápanyagokat. Az állatokat véletlenszerűen 3, 6–8 állatból álló csoportba osztjuk. Az egyik csoportot a standard laboratóriumi diétán tartjuk. A fennmaradó két csoport a következő összetételű tápanyagokat kapja:

18 napon át

0,75 % koleszterin

31 % szacharóz

15,5 % keményítő

20 % kazein

17% cellulóz

4,5 % kukoricaolaj

5 % kókuszdióolaj

0,25 % kólsav

4 % só és

2 % vitamin keverékét,

55 majd az utolsó 5 nap folyamán délelőtt 9–11 óra között szondán keresztül a kontrollcsoportnak 5 ml/kg vivőanyagot (0,25 % metil-cellulóz), a vizsgálandó csoportnak pedig a vivőanyagban 20 mg/kg gyógyszert, naponta adunk be.

60 Az adagolás 4. napja után az állatokat – délután 5 órától kezdve – egy éjjelen át éhezettjük. A követ-

kező reggel a vizsgálati csoportnak egy ötödik (és utolsó) gyógyszeradagot adunk be és az állatokat 3 óra múlva dekaptálással elpusztítjuk. A törzsből vérmintát veszünk, hagyjuk megalvadni és a szérumot enzimelemzésnek vetjük alá, Abbott VP automata elemző alkalmazásával. A vizsgálat során a HDL-koleszterint, az LDL- és a VLDL-koleszterint és az összkoleszterint határozzuk meg, a következő eredményekkel:

|  | LDL/VLDL-<br>-koleszterin, | HDL-<br>mg/dl | Össz-<br>mg/dl | LDL+<br>VLDL/HDL<br>arány |
|--|----------------------------|---------------|----------------|---------------------------|
| normál táplálék  | 100                        | 50            | 150            | 2                         |
| magas koleszterin-<br>tartalmú táplálék                | 170                        | 55            | 225            | 3,1                       |
| magas koleszterin-<br>tartalmú táplálék<br>+ gyógyszer | 60                         | 45            | 105            | 1,3                       |

A vizsgált gyógyszer, mind az LDL/VLDL-koleszterinszint, összkoleszterinszint, mind az LDL+VLDL/HDL arány alapján igen kedvező eredményt mutat.

Az (I) általános képletű vegyületeket, függetlenül attól, hogy a vércukorszint vagy a vérkoleszterinszint csökkentésére vagy mindkét célra alkalmazzuk ezeket, a klinikumban emlősöknek (így embernek is) orálisan vagy parenterálisan adagoljuk be. Előnyben részesítjük az orális bevitt, mivel ez egyszerűbb, és ily módon elkerülhető az injekcióval járó esetleges fájdalom és gyulladás. Olyan körülmények között azonban, amikor a beteg nem tudja lenyelni a gyógyszert, vagy az orális bevitt követően gátolt az abszorpció (pl. betegség vagy más rendellenesség esetén), lényeges, hogy a gyógyszert parenterálisan adjuk be. Bármelyik bevitt mód esetében az adagolás a következő: kb. 0,10–kb. 50 mg/testtömeg kg/nap, előnyösen kb. 0,10–kb. 10mg/testtömeg kg/nap. Ezt a mennyiséget egyszerre vagy több adagra elosztva vesszük be. Az optimális dózist azonban a kezelendő egyén esetében a kezelésért felelős személy határozza meg. Általában kezdetben kisebb dózisokat alkalmazunk, ezután növeljük a dózist a legmegfelelőbb adagolás meghatározására. Ez változik az alkalmazott konkrét vegyület és a kezelendő beteg függvényében.

A vegyületeket általában gyógyszerkészítmények alakjában használjuk fel, amelyek a vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját tartalmazzák, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal vagy hígítóval együtt. A megfelelő, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagok közé tartoznak a semleges szilárd töltőanyagok vagy hígítóanyagok és a steril vizes vagy szerves oldatok. Az ilyen gyógyszerkészítményekben az aktív vegyület elégséges mennyiségben van jelen ahhoz, hogy az előbbieken meghatározott tartományba eső kívánt dózist szolgáltassa.

Így orális bevitt esetén a vegyületeket megfelelő szilárd vagy folyékony vivőanyaggal keverhetjük össze kapszulák, tabletták, porok, szirupok, oldatok, szuszpenziók, stb. előállítására. A gyógyszerkészítmények kívánt esetben további komponenseket – így ízanyagokat, édesítőket, kötőanyagokat stb. – tartalmazhatnak.

Parenterális bevittre a vegyületeket steril vizes vagy szerves közegekkel keverhetjük össze, injektálható oldatok vagy szuszpenziók előállítására. Alkalmazhatunk pl. szezám- vagy földimogyoró-olajjal, vizes propilén-glikollal stb. készült oldatokat, ill. vizes oldatokat, amelyek a vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóit tartalmazzák. Az ily módon előállított injektálható oldatokat intravénosan, intraperitoneálisan, szubkután vagy intramuszkulárisan adagolhatjuk be. Ember esetében előnyben részesítjük az intramuszkuláris bevittet.

A találmányt a következő példákkal szemléltetjük. Magától értetődik azonban, hogy a találmány nem korlátozódik e példák konkrét részleteire.

### 1. példa

Racém 4-{2-[5-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzoesavak

(I) általános képlet,  $R^a = -CH_3$ ,  $R^b = m-ClC_6H_4$ ,

$Y = -COOH$

### 1. lépés

24,4 g 2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-etil-amint (0,142 mól) és 26 g (0,135 mól) 4-(2-oxo-propil)-benzoesav-metilésztert összekeverünk és 500 ml toluolban 3 órán át visszafolyatós hűtő alatt forralunk. A képződött vizet Dean-Stark csapdával gyűjtjük össze. A reakcióelegyet lehűtjük és az oldószert lepároljuk. Köztitermék-ként 4-{2-[2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-etil-imino]-propil}-benzoesav-metilésztert kapunk.

### 2. lépés

Az előző lépésben kapott teljes imin-mennyiséget 0°C-on hideg metanolban vesszük fel. Kevertetés közben, a hőmérsékletet 10 °C alatt tartva 48 g NaBH<sub>4</sub>-t adagolunk, részletekben, 1 óra alatt. Az elegyet ezután 18 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, vákuumban kis térfogatra töményítjük be, 1000 ml vízzel hígítjuk és 3·750 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), bepároljuk, a maradékot minimális mennyiségű – 2,5 % metanolt tartalmazó – metilén-kloridban felvesszük, az oldatot szilikagélén szűrjük át (eluálószerként 10 % metanolt tartalmazó metilén-kloridot alkalmazva) és bepároljuk. Így 36,0 g 4-{2-[2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-etil-amino]-propil}-benzoesavat kapunk, metilészterként, olaj alakjában.

### 3. lépés

Az előző lépés termékét (36,0 g, 0,103 mól) 500ml metilén-kloridban oldjuk, kevertetjük és 0 °C-ra hűtjük le. Hozzáadunk 16,8 ml (0,120 mól) trietil-amint, majd 5 perc alatt 9,3 ml (0,120 mól) klórhangyasav-metilésztert. A keveréket melegítjük és szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük. 3 ml trietil-amint és 2 ml

klórhangyasav-metilésztert adagolunk és az elegyet további 2 órán át kevertetjük, majd az oldószert sztripeljük és a maradék gumiszert anyagot 500 ml metanol és 500 ml tetrahidrofurán elegyében felvesszük, majd 0 °C-ra hűtjük. Ezután 500 ml 1N NaOH-t adagolunk és az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban 750 ml-re töményítjük be, 10 %-os hideg HCl-lel megsavanyítjuk és 3•750 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatokat telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), bepároljuk és szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 1:1 etil-acetát:hexán elegyet alkalmazva, amely 5 % etil-acetátot tartalmaz. Az első termék, amely eluálható, a kevésbé poláris, cím szerinti RS/SR d,l diasztereomer pár (15,0 g), amely kevésbé hatásos a vér cukorszintjének csökkentésében. A továbbiakban eluálódó polárisabb frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Így az aktívabb RR/SS d,l diasztereomer párt kapjuk; kitermelés 13,3 g, o.p. 157–158 °C.

Elemzési eredmények: a C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>NCl képletre számított: C: 63,42 H: 5,05 N: 3,89 %  
talált: C: 63,26 H: 4,98 N: 3,79 %.

#### 2-6. példa

További (I) általános képletű racém vegyületek előállítására, amelyekben R<sup>a</sup> = -CH<sub>3</sub> és Y = -COOH

A megfelelő 2-(helyettesített fenil)-2-hidroxi-etil-amin és 4-(2-oxo-propil)-benzoesav-metilésztert véve az 1. példa szerinti lépcsőzetes módszert alkalmazzuk a következő (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R<sup>a</sup> = -CH<sub>3</sub> és Y = -COOH csoport. Ezeket kromatografálással racém (kevesbé poláris) RS/SR és polárisabb RR/SS (±) diasztereomer párokra választjuk szét.

| A példa száma | R <sup>b</sup>                                   |
|---------------|--|
| 2.            | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               |
| 3.            | 2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               |
| 4.            | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> |
| 5.            | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   |
| 6.            | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                |

#### 7. példa

Az 1. példa szerinti 2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-etil-amin a következő -2-hidroxi-etil-aminokkal helyettesítjük: 2-(2,5-diklór)-fenil-, 3,5-di(trifluor-metil)-fenil-, 2-klór-3-fluor-fenil-, 2-(trifluor-metil)-4-klór-fenil-2-hidroxi-etil-amin.

Így olyan megfelelő vegyületeket állíthatunk elő, amelyekben R<sup>a</sup> = -CH<sub>3</sub>, Y = -COOH és R<sup>b</sup> jelentése a következő: 2,5-diklór-fenil-, 3,5-di(trifluor-metil)-fenil-, 2-klór-3-fluor-fenil-, 2-(trifluor-metil)-4-klór-fenil-csoport.

#### 8. példa

Optikailag aktív 4-{2R- és 2S-[5R-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzoesavak

R-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-etil-amin és racém 4-

(2-oxo-propil)-benzoesav-metilésztert az 1. példa szerinti többlépcsős módszerrel reagáltatunk. Így kevésbé poláris 2S/5R és polárisabb 2R/5R cím szerinti terméket kapunk.

#### 9. példa

Racém RR/SS 4-{2-[5-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzoesav-metilészter

A szokásos módon fölös mennyiségű éteres diazometán-oldatot készítünk N-metil-N'-nitro-N-nitrozo-guanidinből, 40 %-os KOH és éter felhasználásával. 50 mg, az 1. példa szerinti polárisabb RR/SS cím szerinti terméket szuszpendálunk 10 ml éterben és 2 ml metanol hozzáadásával feloldjuk. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük és hozzáadjuk a fölös mennyiségű éteres diazometán-oldatot. 0 °C-on 20 percen át való és szobahőmérsékleten 2 órán át végzett kevertetés után a keveréket bepároljuk. Félig szilárd maradékot kapunk, amelyet minimális mennyiségű metilén-kloridban felvesszünk és 10 g szilikagélen kromatografálunk, eluálószerként 1:49 metanol:metilén-klorid elegyet alkalmazva. 5 ml-es frakciókat szedünk. A 60–74. frakciót egyesítjük, bepároljuk – gumiszert anyag kiválása közben – és a gumit éterrel való eldörzsöléssel kristályosítjuk. 20 mg cím szerinti terméket kapunk, o.p. 120–121 °C.

A 2-8. példa szerinti többi karbonsav típusú terméket hasonló módon alakítjuk át a megfelelő metilészterekké.

#### 10. példa

Racém RR/SS n<sup>2</sup>-(4-{2-[5-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzoi)-glicin-amid

(I) általános képletű vegyület, R<sup>a</sup> = -CH<sub>3</sub>, R<sup>b</sup> = m-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = -CONHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>

#### 1. lépés

Az 1. példa szerinti polárisabb – RR/SS – cím szerinti terméket (13,3 g; 0,037 mól) és 50 ml SOCl<sub>2</sub>-t 500 ml benzolban 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk, majd friss benzollal lepárlást végzünk és 1 órán át nagyvákuumban való szivattal szárítunk. Így lényegében oldószert- és reagensmentes sav-kloridot kapunk.

Időközben 12,5 g (0,10 mól) glicin-metilészter-hidrokloridot megosztunk 200 ml metilén-klorid és 10 ml víz között. 20 g Ba(OH)<sub>2</sub>•8H<sub>2</sub>O-t adagolunk és az elegyet örvénykevertetésnek vetjük alá 10 percen át. A szerves réteget dekantáljuk és vizes réteget 200 ml friss metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos réteget egyesítjük, szárítjuk (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), szűrjük és 0 °C-ra hűtjük.

5 ml trietil-amin és az előbbi savkloridot – 200 ml metilén-kloridban oldva – hozzáadjuk a glicin-metilészter oldatához. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és 8 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, egymás után 100–100 ml 10 %-os HCl-lel, vízzel, 10 %-os NaHCO<sub>3</sub>-mal és telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>) és bepároljuk. A cím szerinti terméket kapjuk, olaj alakjában, amelyet teljes egészében felhasználunk a következő lépéshez.

## 2. lépés

Az 1. lépés termékét teljes mennyiségben feloldjuk 500 ml metanolban, az oldatot 0 °C-ra hűtjük és ammóniagázzal telítjük. Az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, 48 órán át kevertetjük, lepárlással eltávolítjuk a fölös mennyiségű ammóniát és az oldószert, és a maradékot 500 ml etil-acetátban felvesszük, vízzel és telített NaCl-oldattal mossuk és újra bepároljuk; így egy habot kapunk. A habot 25 ml metanol, 100 ml etil-acetát, 100 ml metilén-klorid és 200 ml éter elegyében oldjuk, az oldatot gőzfürdőn melegítjük és lassan lehűtjük. Így kristályos, cím szerinti terméket kapunk; kitermelés 8,1 g, o.p. 158–159 °C.

Elemzési eredmények: a  $C_{21}H_{22}O_4N_3Cl$  képletre számított: C: 60,65 H: 5,33 N: 10,11 %  
talált: C: 60,28 H: 5,29 N: 9,90 %.

A kristályosodási anyalúg szárazra párlásával egy második termékfrakciót kapunk, 6,5 g súlya hab alakjában, amely átkristályosítható vagy további kémiai átalakításnak vethető alá.

## 11–15. példa

További (I) általános képletű racém RR/SS vegyületek, amelyekben  $R^a = -CH_3$  és  $Y = -CONHCH_2CONH_2$

A 10. példában leírt többlépcsős eljárás szerint a 2–6. példa szerinti polárisabb diasztereomer vegyületeket a következő RR/SS diasztereomer vegyületté alakítjuk át:

| Példa száma | $R^b$  | O.p. °C | Nagyfeloldású tömeg-spektrum            |
|-------------|--|---------|---|
| 11.         | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 136–138 | –                                       |
| 12.         | 2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 75–87   | számított: 416,1213<br>talált: 416,1195 |
| 13.         | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 60–64   | –                                       |
| 14.         | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | –       | –                                       |
| 15.         | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 168–170 | –                                       |

## 16. példa

Hasonló módon állítjuk elő azokat a megfelelő vegyületeket, amelyekben  $R^b$  jelentése a következő: 2,5-diklór-fenil-, 3,5-di(trifluor-metil)-fenil-, 2-klór-3-fluor-fenil-, 2- (trifluor-metil)-4-klór-fenil-csoport.

## 17. példa

Racém RS/SR  $N^2$ -(4-{2-[5-(3-trifluor-metil-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzoi)-glicin-amid

A 10. példa szerinti többlépcsős eljárásokkal a 4. példa kevésbé poláris RS/SR termékét a cím szerinti termékévé alakítjuk át.

## 18. példa

Optikailag aktív  $N^2$ -(4-{2R-[5R-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzoi)-glicin-amid

A 10. példa szerinti többlépcsős eljárás segítségével a 8. példa polárisabb 2R/5R termékét a cím szerinti termékévé alakítjuk át; o.p. 156–158 °C.

## 19. példa

Optikailag aktív  $N^2$ -(4-{2S-[5R-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzoi)-glicin-amid

A 10. példa szerinti többlépcsős eljárással a 8. példa kevésbé poláris 2S/5R termékét a cím szerinti termékévé alakítjuk át; o.p. 115–125 °C (bomlik).

Elemzési eredmények: a  $C_{21}H_{22}O_4N_3Cl$  képletre számított: C: 60,65 H: 5,34 N: 10,11 %  
talált: C: 60,24 H: 5,50 N: 9,82 %.

## 20. példa

Racém RR/SS  $N^2$ -metil- $N^2$ -(4-{2-[5-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzoi)-glicin-amid (I) általános képletű vegyület,  $R^a = -CH_3$ ,  $R^b = m-Cl-C_6H_4$ ,  $Y = -CON(CH_3)CH_2CONH_2$

A cím szerinti terméket oly módon állítjuk elő, hogy a 10. példa 1. lépésében alkalmazott glicin-metilészter-hidrokloridot egyenértéknyi mennyiségű szarkozin-metilészter-hidrokloriddal helyettesítjük. A 2. lépésben a metanolos ammónia lepárlása után a cím szerinti nyersteget szilikagélen kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:19 metanol:metilén-klorid elegyet alkalmazva. O.p. 67–70 °C.

## 21. példa

Racém RR/SS 2-(4-{2-[5-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-fenil)-5-(trifluor-acetil-amino)-oxazol (I) általános képlet,  $R^a = -CH_3$ ,  $R^b = m-Cl-C_6H_4$ ,  $Y = (2')$  képletű csoport

6,5 g, a 10. példa szerint előállított, cím szerinti terméket 200 ml metilén-kloridban oldunk és az oldatot kevertetés közben 0 °C-ra hűtjük le. 2 perc alatt 10 ml trifluor-ecetsav-anhidridet adagolunk és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük, az oldószert lepároljuk, a maradékot 300 ml friss metilén-kloridban felvesszük, 10 %-os NaHCO<sub>3</sub>-oldattal mossuk, majd telítet NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), ismét bepároljuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 1:1 etil-acetát:hexán elegyet alkalmazva, amely 5 % ecetsavat tartalmaz.

6,2 g cím szerinti terméket kapunk, o.p. 163–164 °C. Elemzési eredmények a  $C_{23}H_{17}O_4N_3ClF_3$  képletre számított: C: 55,93 H: 3,88 N: 8,53 %  
talált: C: 55,96 H: 3,82 N: 8,41 %.

## 22–26. példa

További (I) általános képletű RR/SS racém vegyületek, amelyekben  $R^a = -CH_3$  és  $Y = (2')$  képletű csoport

Az előző példa szerinti eljárással a 11–15. példa szerinti termékeket a következő (I) általános képletű racém RR/SS vegyületekké alakítjuk át:

| Példa száma | $R^b$  | O.p. °C | Elemzési eredmények  |
|-------------|--|---------|--|
| 22.         | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 185–190 | –  |
| 23.         | 2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 105     | Nagyfeloldású tömegspektrum<br>Számított: 495,0987<br>Talált: 495,0924 |
| 24.         | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 158–160 | A $C_{24}H_{19}O_4N_3F_3$ képletre (%)                                 |

| Példa száma | R <sup>b</sup>                    | O.p. °C | Elemzési eredmények   |
|-------------|-----------------------------------|---------|---|
|             |                                   |         | számított: C: 54,66 H: 3,63<br>N: 7,79<br>talált: C: 54,32 H: 3,60<br>N: 7,94 |
| 25.         | fenil                             | 80–85   | –   |
| 26.         | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 138–150 | –   |

### 27. példa

Hasonló módon állítjuk elő azokat a megfelelő vegyületeket, amelyekben R<sup>b</sup> jelentése a következő: 2,5-diklór-fenil-, 3,5-di(trifluor-metil)-fenil-, 2-klór-3-fluor-fenil-, 2-(trifluor-metil)-4-klór-fenil-csoport.

### 28. példa

Racém RS/RSR 2-(4-{2-[5-(3-trifluor-metil-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-fenil)-5-(trifluor-acetil-amino)-oxazol Y=(2') képletű csoport  
A 21. példa szerinti módszerrel a 17. példa termékét a cím szerinti terméké alakítjuk át; o.p. 60–65 °C.

### 29. példa

Optikailag aktív 2-(4-{2R-[5R-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-fenil)-5-(trifluor-acetil-amino)-oxazol  
A 21. példa szerinti eljárással a 18. példa termékét a cím szerinti terméké alakítjuk át; o.p. 159–160 °C.  
A C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>ClF<sub>3</sub> képletre  
számított: C: 55,93 H: 3,89 N: 8,51 %  
talált: C: 55,81 H: 4,20 N: 8,35 %.

### 30. példa

Optikailag aktív 2-(4-{2S-[5R-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-fenil)-5-(trifluor-acetil-amino)-oxazol  
A 21. példa szerinti eljárással a 19. példa termékét a cím szerinti vegyületté alakítjuk át; o.p. 80–90 °C.  
Elemzési eredmények: a C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>ClF<sub>3</sub> képletre  
számított: C: 55,93 H: 3,89 N: 8,51 %  
talált: C: 55,56 H: 4,12 N: 8,09 %.

### 31. példa

Racém RR/SS 2-(4-{2-[5-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-fenil)-5-(acetil-amino)-oxazol (I) általános képlet, R<sup>a</sup>=-CH<sub>3</sub>, R<sup>b</sup>=m-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y=(2'') képletű csoport  
A 10. példa cím szerinti termékét (100 mg, 0,24mmól) 5 ml metilén-kloridban szuszpendáljuk. 1ml trifluor-ecetsavat, majd 5 ml ecetsav-anhidridet adagolunk és az elegyet nitrogén alatt 16 órán át kevertetjük. Ismét ecetsav-anhidridet adagolunk és az elegyet 50 °C-ra melegítjük, 2 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd hozzáadunk 25 ml metilén-kloridot. Ezután sorrendben 25 ml vízzel, 25 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal 25 ml vízzel és 25 ml telített NaCl-dal mossuk, szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>, bepároljuk és a mara-

dék cserszínű gumiszertű anyagot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként 1:19 metanol:metilén-klorid elegyet alkalmazunk és az elúciót vékonyréteg-kromatográfiásan követjük, futtatószerként 1:9 metanol:metilén-klorid elegyet alkalmazva. A polárisabb frakciókat (R<sub>f</sub> 0,3) egyesítjük és bepároljuk. Így a cím szerinti terméket kapjuk; kitermelés 30 mg, o.p. 78–88 °C. MS: 439 (kiindulási anyag), 275, 260, 198, 184, 152, 137, 90, 65 és 42.

### 32. példa

Optikailag aktív 2-(4-{2R-[5R-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-fenil)-5-(acetil-amino)-oxazol

Az előző példa szerinti módszerrel a 18. példa termékét a cím szerinti terméké alakítjuk át; o.p. 88–90 °C.

### 33. példa

Racém RR/SS 4-{2-[5-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzil-alkohol

1,0 g, a 9. példa szerint előállított, cím szerinti terméket 30 ml éter és 20 ml tetrahydrofuran elegyében 0 °C-on kevertetés közben 200 mg lítium-alumínium-hidriddel reagáltatunk 0,5 órán át, majd szobahőmérsékleten 2 órán át. A reakciót 0,2 ml víz, 0,2 ml 15%-os NaOH és 0,6 ml víz egymás utáni hozzáadásával állítjuk le. 0,5 órán át való kevertetés után a reakcióelegyet szűrjük és a szilárd anyagot éterrel mossuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékokat telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), és szilikagélen gyorskromatografálásnak vetjük alá, eluálószerként 2,5 % ecetsavat tartalmazó 1:1 éter:hexán elegy alkalmazásával. Az eluátumot bepároljuk így olaj alakjában 200 mg cím szerinti terméket kapunk. Vékonyréteg-kromatográfiásan, azonos futtatószer alkalmazva a következő eredményt kapjuk: R<sub>f</sub> 0,35.

### 34. példa

Racém RR/SS 4-{2-[5-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzaldehyd

Az előző példa termékét (200 mg) és 750 mg MnO<sub>2</sub>-t 25 ml benzolban 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk, a keletkezett víz eltávolítására Dean-Stark csapdát alkalmazva. A reakcióelegyet lehűtjük, diatómaföldön szűrjük át, etil-acetáttal mossuk a szűrőleplenyt és az egyesített szűrletet és mosófolyadékokat bepároljuk. Olaj alakjában 190 mg cím szerinti terméket kapunk; vékonyréteg-kromatográfiásan R<sub>f</sub> 0,45 (futtatószer: 2,5 % ecetsavat tartalmazó 1:1 etil-acetát:hexán).

### 35. példa

Racém RR/SS 5-(4-{2-[5-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó

(I) általános képlet, R<sup>a</sup>=-CH<sub>3</sub>, R<sup>b</sup>=m-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y=(3') képlet

#### 1. lépés

Az előző példa termékét (190 mg, 0,56 mmól) 66 mg (0,56 mmól) tiazolidin-2,4-dionnal kondenzáljuk 1 ml

dimetil-formamidban, 115 mg (1,4 mmól) nátrium-acetát jelenlétében, 150 °C-on, 1 órán át. A reakcióelegyet eltávolítjuk a melegítő fürdőből és nagyvákuumban bepároljuk a köztitermék 5-(4-{2-[5-(3-klór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzilidén)-tiazolidin-2,4-dion előállítására.

### 2. lépés

Az 1. lépés termékét, teljes mennyiségben, 20 ml metanolban oldjuk. Főlös mennyiségű Na/Hg amalgámot adagolunk és az elegyet 48 órán át kevertetjük. Az oldatot dekantáljuk, bepároljuk, etil-acetátban felvesszük, telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), 1 ml-re töményítjük be, főlös mennyiségű etil-acetátos hexánsav-etilészter-nátriumsó hozzáadásával hígítjuk, 6 órán át kevertetjük és a cím szerinti terméket szűrővel kinyerjük. O.p. 110–120 °C.

Hasonló módon állítunk elő további vegyületeket, amelyekben R<sup>b</sup> jelentése az előbbieken megadott.

### 36. példa

Racém RR/SS 4-{2-[5-(3,4-diklór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzoészter

(I) általános képletű vegyület, R<sup>a</sup> = -CH<sub>3</sub>,

R<sup>b</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Y = -COOH

Az 1. példa szerinti többlépcsős eljárással, mólegyenértéknyi 2-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-etil-amin helyettesítve a 3-klór-analógot, a cím szerinti vegyületet kapjuk, hasonló kitermeléssel. O.p. 197–198 °C.

### 37. példa

Racém RR/SS N<sup>2</sup>-(4-{2-[5-(3,4-diklór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-benzoi)-glicin-amid

(I) általános képletű vegyület, R<sup>a</sup> = -CH<sub>3</sub>,

R<sup>b</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = -CONHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>

A 10. példa szerinti többlépcsős eljárással az előző példa termékét a cím szerinti terméké alakítjuk át: o.p. 90–100 °C.

### 38. példa

Racém RR/SS 2-(4-{2-[5-(3,4-diklór-fenil)-oxazolidin-2-on-3-il]-propil}-fenil)-5-(trifluor-acetil-amino)-oxazol

(I) általános képletű vegyület, R<sup>a</sup> = -CH<sub>3</sub>,

R<sup>b</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Y = (2') képletű csoport

A 21. példa szerinti eljárással az előző példa termékét a cím szerinti terméké alakítjuk át; o.p. 134–135 °C.

### Készítménypélda

(R)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-etil-amin

5,0 g (0,03 mól) n-(terc.butoxi-karbonil)-D-alanint 25 ml forró etil-acetátban oldunk. Külön feloldunk, 5 ml etil-acetátban, 2,8 g (0,015 mól) d,l-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-etil-amin és ezt az oldatot hozzáadjuk a forró alanin-oldathoz. Az elegyet 2 percen át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, a keveréket hagyjuk lassan szobahőmérsékletre hűlni és 1,5 órán át állni. Eközben a termék kikristályosodik. A keresett N-

(terc.-Boc)-D-alanin só - a cím szerinti termék sóját - szűrővel kinyerjük, hideg etil-acetáttal és éterrel mossuk, majd a levegőn szárítjuk. Kitermelés 2,8 g; o.p. 115–118 °C. (alfa)<sup>b</sup> = -29,89° (c=1,06 metanol).

100 ml forró etil-acetáttól végzett átkristályosítással a tisztított só-t kapjuk. Kitermelés 2,28 g; o.p. 114–116 °C. (alfa)<sup>b</sup> = -30,86° (c=1, metanol).

A tisztított só-t megosztjuk 20 ml kloroform és 20 ml 2N NaOH között. A szerves réteget elkülönítjük, 20 ml vízzel, majd 20 ml telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>) és bepároljuk. A cím szerinti terméket kapjuk, szintelen gumiszerű anyag alakjában. Súly 0,70 g. (alfa)<sup>b</sup> = -41,04 (c=1,04, metanol).

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű, 5RS(racém)- vagy 5R (optikailag aktív)-oxazolidin-2-onok - e képletben R<sup>b</sup> jelentése (1) általános képletű csoport, melyen belül

X és X<sup>1</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, klór- vagy fluoratom vagy -CF<sub>3</sub> csoport;

Y jelentése -COOR<sup>1</sup>, -CON(R<sup>1</sup>)CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, (2) általános képletű vagy (3) képletű csoport, melyekben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy -CH<sub>3</sub> csoport,

R<sup>4</sup> jelentése -CH<sub>3</sub> vagy -CF<sub>3</sub> csoport,

R<sup>a</sup> jelentése -CH<sub>3</sub> csoport -,

és az Y helyén -COOH, (3), illetve (2) képletű csoportot tartalmazó vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható kationos, illetve savaddíciós sóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (D) általános képletű vegyületet - ahol R<sup>a</sup> és R<sup>b</sup> a fenti - klórhangyasav-metilészterrel reagáltatunk, a képződött (D') általános képletű köztitermék - ahol R<sup>a</sup> és R<sup>b</sup> a fenti - vizes szerves oldószerben egy erős bázissal kezeljük, e köztitermék egyidejű hidrolizálására és ciklizálására, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben Y jelentése -COOH csoport, és a kitüntetett RR/SS racemátot vagy 2R/5R diasztereomert elkülönítjük a kevésbé kitüntetett RS/SR racemáttól vagy 2S/5R diasztereomertől, és kívánt esetben

egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése -COOH, lényegében 1 mólegyenértéknyi mennyiségű diazometánnal reagáltatunk olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben Y jelentése -COOCH<sub>3</sub>,

majd kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése -COOCH<sub>3</sub> csoport, egymás után NaBH<sub>4</sub>-del, MnO<sub>2</sub>-dal, majd tiazolidin-2,4-dionnal reagáltatunk egy gyenge bázis és nátrium-amalgám jelenlétében olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben Y jelentése (3) képletű csoport, vagy

egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése -COOH, főlös mennyiségű savklorid-képző reagenssel reagáltatunk a megfelelő savklorid előállítására, majd ezt egy HNR<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> általános kép-

60

letű vegyülettel – ahol  $R^1$  jelentése az előbbi –, majd ammóniával reagáltatjuk olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben Y jelentése –  $\text{CONR}^1\text{CH}_2\text{CONH}_2$  általános képletű csoport, majd kívánt esetben

egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése  $-\text{CONHCH}_2\text{CONH}_2$ , egy  $(\text{R}^4\text{CO})_2\text{O}$  általános képletű vegyülettel – ahol  $\text{R}^4$  jelentése az előbbiekben megadott – reagáltatunk olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Y jelentése (2) általános képletű csoport,

és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyület sójává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Y jelentése  $-\text{CONHCH}_2\text{CONH}_2$  csoport, vagy (2) általános képletű csoport, amelyben  $\text{R}^4$  jelentése az 1. igénypont szerinti, és  $\text{R}^a$  és  $\text{R}^b$  jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű, optikailag aktív vegyületek előállítására, amelyekben

$\text{R}^b$  jelentése m-klór-fenil- vagy m-trifluor-metil-fenil-csoport,  
Y jelentése  $-\text{CONHCH}_2\text{CONH}_2$  vagy (2') képletű csoport,

$\text{R}^a$  a 2. igénypontban megadott,  
és a gyűrű-nitrogénatomhoz kapcsolódó szénatom R konfigurációjú,

*azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

$\text{R}^a$  a 3. igénypontban megadott,  
 $\text{R}^b$  jelentése m-klór-fenil-csoport és  
Y jelentése  $-\text{CONHCH}_2\text{CONH}_2$  csoport,

*azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

$\text{R}^a$  a 3. igénypontban megadott,  
 $\text{R}^b$  jelentése m-klór-fenil-csoport és  
Y jelentése (2') képletű csoport,

*azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

$\text{R}^a$  a 3. igénypontban megadott,  
 $\text{R}^b$  jelentése m-trifluor-metil-fenil-csoport és  
5 Y jelentése  $-\text{CONHCH}_2\text{CONH}_2$  csoport,  
*azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

$\text{R}^a$  a 3. igénypontban megadott,  
 $\text{R}^b$  jelentése m-trifluor-metil-fenil-csoport és  
10 Y jelentése (2') képletű csoport,  
*azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan racém vegyületek előállítására, amelyek RR és SS enantiomert 1:1 arányban tartalmaznak, és amelyek (I) általános képletében

$\text{R}^a$  a 2. igénypontban megadott,  
20  $\text{R}^{2b}$  jelentése m-klór-fenil-, p-klór-fenil-, m-fluor-fenil-, m-trifluor-metil-fenil- vagy 3,4-diklór-fenil-csoport és  
Y jelentése  $-\text{CONHCH}_2\text{CONH}_2$  vagy (2') képletű csoport,

25 *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

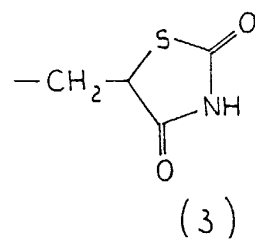
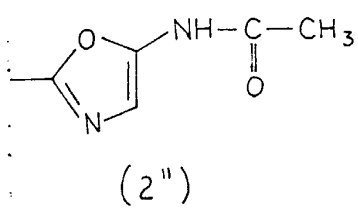
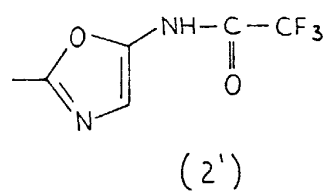
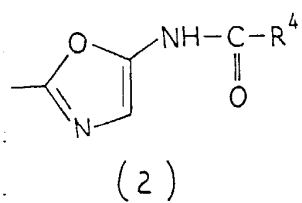
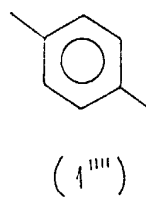
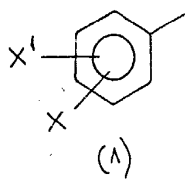
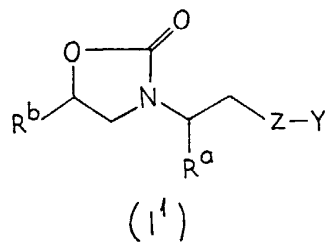
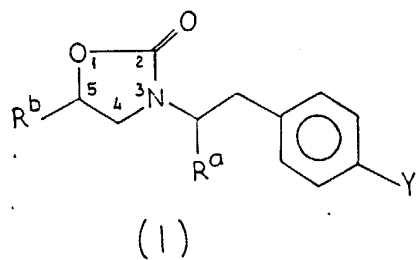
$\text{R}^{2a}$  a 8. igénypontban megadott,  
30  $\text{R}^b$  jelentése 3,4-diklór-fenil-csoport és  
Y jelentése (2') képletű csoport,  
*azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

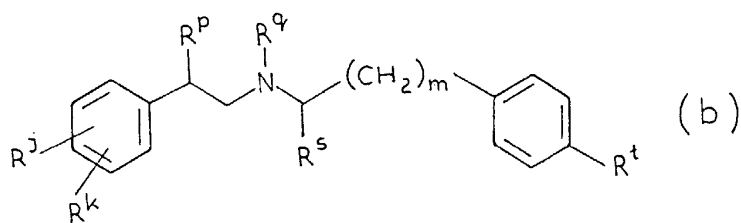
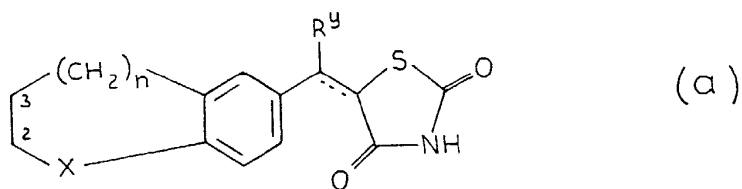
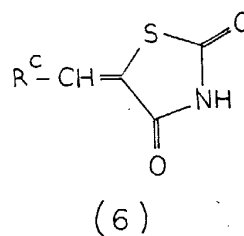
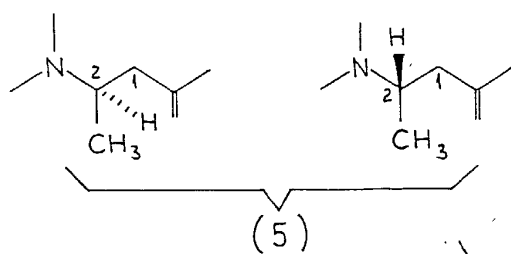
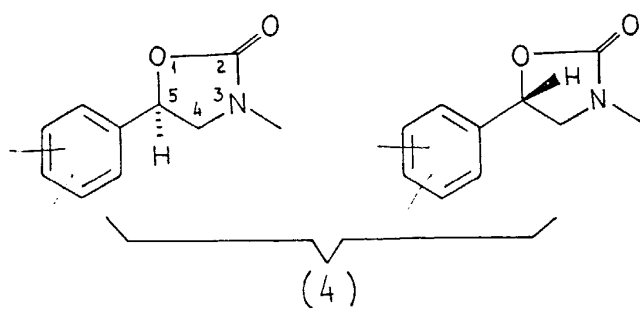
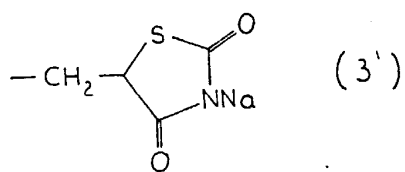
10. A 8. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

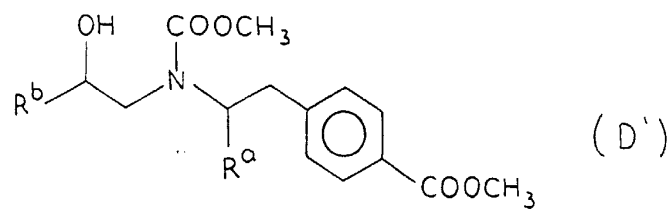
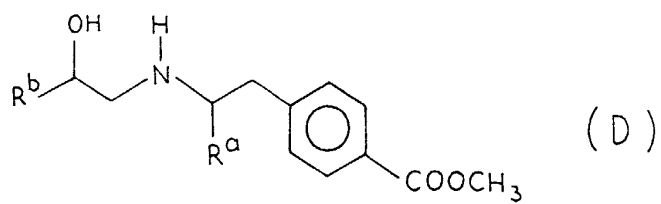
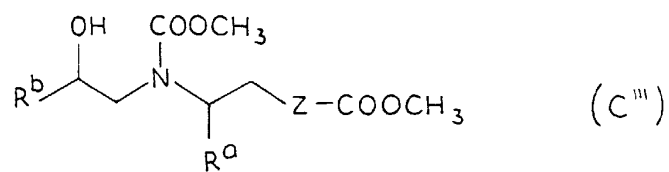
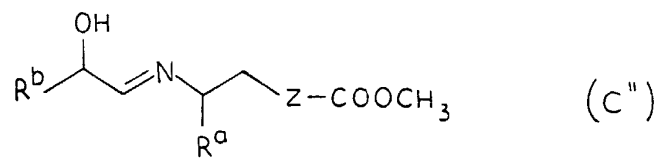
$\text{R}^a$  a 8. igénypontban megadott,  
35  $\text{R}^b$  jelentése 3-klór-fenil-csoport és  
Y jelentése (2') csoport,  
*azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

11. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – e képletben  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  és Y

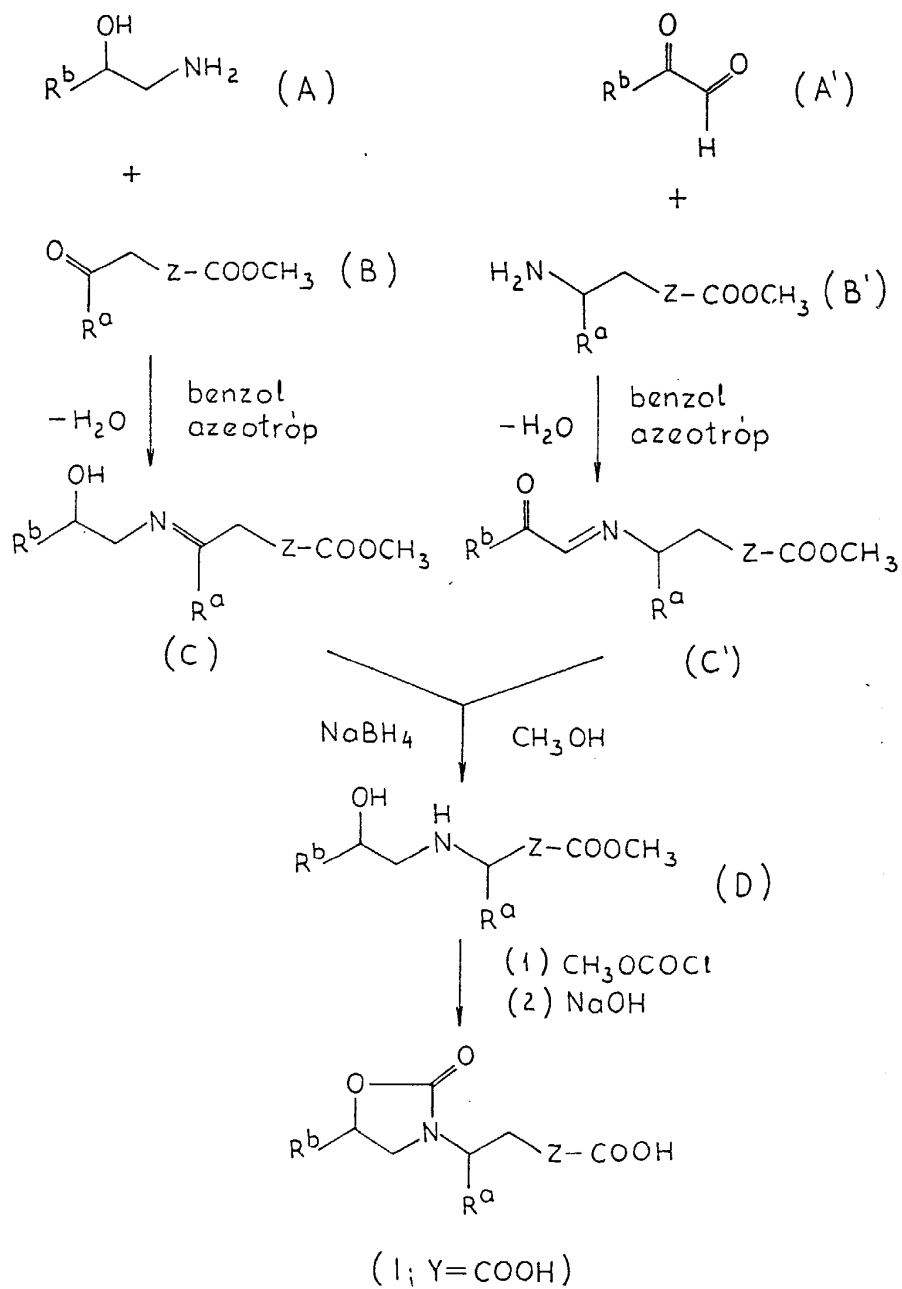
45 jelentése az 1. igénypontban megadott – a hipoglikémiás aktivitás szempontjából hatásos mennyiségben egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.







1. Folyamatláb



2. Folyamatabra

