

6210/90

10271

-56110-

52.523/ZE

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

KIVONAT

**Eljárás 4-szubsztituált 2-amino-3-alkén-karbonsavak
előállítására**

Ciba-Geigy AG. Basel, Svájc

Bejelentés napja: 1990. 09. 25.

Elsőbbsége: 1989. 09. 26. (3479/89-6) Svájc

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű szubsztituált 2-amino-alk-3-énsav-származékok - mely képletben R_1 egy adott esetben acilezett vagy alifás vagy aralifás csoporttal éterezett hidroxicsoporthal, halogén-atommal, adott esetben acilezett és/vagy alifás csoporttal szubsztituált aminocsoporttal vagy egy aza-, diaza-, azoxa- vagy oxa-cikloalifás csoporttal szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport vagy egy szénatomon keresztül kapcsolódó oxa-cikloalifás- vagy adott esetben a N-atomon alifás csoporttal szubsztituált vagy N-acilezett aza-cikloalifás szénhidrogén-csoport és R_2 szabad vagy észterezett karboxicsoporthal - és sóik előállítására.

E vegyületek erős és szelektív antagonistá hatást mutatnak N-metil-D-aszparaginsav-szenzitív (NMDA-szenzitív) excitatorikus aminosavreceptorokra.



10271

6210/90

52.523/ZE

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

-56110-

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

NS20j: C07F 9/38

AGIK 31/66

Eljárás 4-szubsztituált 2-amino-3-alkén-karbonsavak
előállítására

Ciba-Geigy AG. Basel, Svájc

Feltalálók: dr. ANGST Christof, Rheinfelden

CH

dr. HECKENDORN Roland, Arlesheim

CH

dr. ALLGEIER Hans, Lörrach-Hagen

Német Szövetségi Köztársaság

DE

dr. WALLACH Daniel, Basel, Svájc.

CH

Bejelentés napja: 1990. 09. 25.

Elsőbbsége: 1989. 09. 26. (3479/89-6) Svájc

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű
szubsztituált 2-amino-alk-3-énsav-származékok -
mely képletben

adott esetben egy szubsztituált fenil-(rövidszénláncú)-alkoxicsoport. Ennek megfelelően egy alifás éterezett hidroxicsoporttal szubsztituált, alifás szénhidrogéncsoport, például egy rövidszénláncú alkoxi-(rövidszénláncú)-alkilcsoport és egy aralifás éterezett hidroxicsoporttal szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport például egy adott esetben szubsztituált fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-(rövidszénláncú)-alkilcsoport.

Halogénatommal szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport például egy halogén-(rövidszénláncú)-alkilcsoport.

Adott esetben acilezett és/vagy alifás csoporttal szubsztituált aminocsoport például az amino-, egy N-mono- vagy N,N-di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-, N-(rövidszénláncú)-alkanoil-aminocsoport, a fenil részben adott esetben szubsztituált N-benzoil-amino- vagy N-(rövidszénláncú)-alkanoil-(rövidszénláncú)-aminocsoport. Adott esetben acilezett és/vagy alifás csoporttal szubsztituált aminocsoporttal szubsztituált szénhidrogéncsoportok ennek megfelelően például az amino-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkanoil-amino-(rövidszénláncú)-alkilcsoportok, a fenil részben adott esetben szubsztituált benzoil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, di-(rövidszénláncú)-amino-(rövidszénláncú)-alkil- vagy N-(rövidszénláncú)-alkanoil-N-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkilcsoportok.

Az aza-cikloalifás csoporttal szubsztituált alifás szénhidrogéncsoportok például 4-7 tagú aza-cikloalifás-(rö-

vidszénláncú)-alkilcsoportok, melyek aza-cikloalkil-része a nitrogén- vagy egy szénatomon keresztül kapcsolódik és másod-sorban N-(rövidszénláncú)-alkilezett, N-(rövidszénláncú)-alkanoilezett vagy egy a fenil részben adott esetben szubsztituált benzoilcsoporttal N-szubsztituált csoportok lehetnek. 4-7 tagú aza-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoportok, melyeknek az aza-cikloalkil része egy szénatomon keresztül kapcsolódik, például az N,N-(rövidszénláncú)-alkilén-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoportok, azaz az aza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoportok. 4-7 tagú aza-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoportok, melyek aza-cikloalkil része egy szénatomon keresztül kapcsolódik és adott esetben N-(rövidszénláncú)-alkilezett, N-(rövidszénláncú)-alkanoilezett vagy egy, a fenil-részben adott esetben szubsztituált benzoil-csoporttal N-szubsztituált csoportok például 5-7 tagú, széna-tomon keresztül kapcsolódó aza-cikloalkil-(1-7 szénatomos)-alkil- vagy N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalkil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoportok, továbbá N-(1-4 szénatomos)-alkil-aza-cikloalkil-(1-7 szénatomos)-alkil- vagy a fenil részben adott esetben szubsztituált N-benzoil-aza-cikloalkil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoportok.

Diaza-cikloalifás csoporttal szubsztituált alifás szénhidrogéncsoportok például a 4-7 tagú diaza-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoportok, melyek diaza-cikloalkil-része egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik és a másik nitrogéna-tomon adott esetben rövidszénláncú alkilezett, rövidszénláncú

alkanoilezett vagy egy, a fenil részben adott esetben szubsztituált benzoilcsoporttal szubsztituált csoportok lehetnek, mint például a 4-7 tagú, egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, adott esetben N'-(rövidszénláncú)-alkilezett-, N'-(rövidszénláncú)-alkanoilezett vagy egy, a fenil részben adott esetben szubsztituált benzoilcsoporttal N'-szubsztituált diaza-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoportok, főként az 5-7 tagú diaza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoportok.

Azoxa-cikloalifás csoporttal szubsztituált alifás szénhidrogéncsoportok például a 4-7 tagú aza-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoportok, melyek azoxa-cikloalkil-része egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik, főként az 5-7 tagú N,N, -(oxa-/rövidszénláncú/-alkilén)-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoportok, azaz az azoxa-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoportok.

Oxa-cikloalifás csoporttal szubsztituált alifás szénhidrogéncsoportok például a 4-7 tagú oxa-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoportok, melyek oxa-cikloalkil része egy szénatomon keresztül kapcsolódik, például az 5-7 tagú, egy szénatomon keresztül kapcsolódó oxa-cikloalkil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoportok.

Szénatomon keresztül kapcsolódó oxa-cikloalifás szénhidrogéncsoportok például az 5-7 tagú, szénatomon keresztül kapcsolódó oxa-cikloalkilcsoportok.

Szénatomon keresztül kapcsolódó, adott esetben alifás csoporttal N-szubsztituált vagy N-acilezett aza-cikloalifás

szénhidrogéncsoportok az egy szénatomon keresztül kapcsolódó, adott esetben N-(rövidszénláncú)-alkilezett, N-(rövidszénláncú)-alkanoilezett vagy a fenil-részben adott esetben szubsztituált benzoilcsoporttal N-szubsztituált aza-cikloalkilcsoportok, például az 5-7 tagú, szénatomon keresztül kapcsolódó aza-cikloalkil- vagy N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalkil-, továbbá az N-(1-4 szénatomos)-alkil-aza-cikloalkil- vagy adott esetben szubsztituált N-benzoil-azacikloalkilcsoportok.

Észterezett karboxicsoport például egy alifás, cikloalifás vagy aralifás alkohollal észterezett karboxicsoport, például egy rövidszénláncú alkoxi-karbonilcsoport, 4-7 tagú, főként 5-6 tagú cikloalkoxi-karbonilcsoport, például a ciklopentiloxi- vagy a ciklohexiloxi-karbonilcsoport, vagy adott esetben szubsztituált fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonilcsoport.

Az előzőekben és az ezután említett csoportokban a fenilcsoportok szubsztituálatlanok vagy a szokásos módon, például rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxicsoportokkal, halogénatomokkal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoportokkal, mono-, di- vagy triszubsztituáltak, főként mono- vagy diszubsztituáltak lehetnek.

Az előzőekben és az ezután következőkben "rövidszénláncú" csoportok és vegyületek alatt olyanok értendők, melyek legfeljebb 7, előnyösen legfeljebb 4 szénatomot tartalmaznak.

1-7 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport előnyösen egy 1-4 szénatomos alkilcsoport, például a metil-, etil-, propil-, izopropil- vagy a butilcsoport, de lehet izobutil-, szekunder-butil-, terc-butil- vagy egy pentil-, hexil- vagy heptilcsoport is.

Mono- vagy dihidroxi-(rövidszénláncú)-alkilcsoport például egy hidroxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például a hidroxi-metil-, 2-hidroxi-etil-, 3-hidroxi-propil-, 4-hidroxi-butil-, 5-hidroxi-pentil- vagy a 6-hidroxi-hexilcsoport, illetve dihidroxi-(2-7 szénatomos)-alkilcsoport, melyben a hidroxicsoportok különböző szénatomokhoz kapcsolódnak, ilyen például az 1,2-dihidroxi-etil- vagy főként az 1,3-dihidroxi-prop-2-ilcsoport.

A rövidszénláncú alkanoilcsoport például 2-7 szénatomos alkanoil-, főként 2-4 szénatomos alkanoilcsoport, például az acetyl-, propionil- vagy butirilcsoport, de lehet egy 5-6 szénatomos alkanoilcsoport is, például pivaloilcsoport. Ennek megfelelően rövidszénláncú alkanoil-(rövidszénláncú)-alkilcsoport főként egy 2-7 szénatomos alkanoiloxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például az acetoxi-metil-, propioniloxi-metil-, butiriloxi-metil-, 2-acetoxi-etil-, 3-acetoxi-propil-, 4-acetoxi-butil-, 5-acetoxi-pentil- vagy a 6-acetoxi-hexilcsoport. Hasonló módon benzoil-(rövidszénláncú)-alkilcsoport alatt például a fenilrészben adott esetben szubsztituált benzoiloxi-(1-7 szénatomos)-alkil-, például a benzoiloxi-metil-, 2-benzoiloxi-etil-, 3-benzoiloxi-propil-, 4-benzoilo-

xi-butil-, 5-benzoiloxi-pentil- vagy a 6-benzoiloxi-hexilcsoport értendő.

A rövidszénláncú alkoxicsoport például 1-7 szénatomos alkoxi-, előnyösen 1-4 szénatomos alkoxicsoport, például a metoxi-, etoxi-, propiloxi-, izopropiloxi- vagy a butiloxicsoport, de lehet izobutiloxi-, szekunder-butiloxi-, terc-butiloxi- vagy egy pentiloxi-, hexiloxi- vagy heptiloxicsoport is. Ennek megfelelően rövidszénláncú alkoxi-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, például egy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például a metoxi-metil-, etoxi-metil-, 2-metoxi-etil-, 2-etoxi-etil-, 3-metoxi-propil-, 4-metoxi-butil-, 5-metoxi-pentil- vagy a 6-metoxi-hexilcsoport.

Fenil-(rövidszénláncú)-alkoxicsoport például adott esetben a megadottak szerint szubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxicsoport például a benziloxi-, 2-fenil-etoxi- vagy a 3-fenil-propiloxicsoport. Ennek megfelelően fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-(rövidszénláncú)-alkilcsoport például egy adott esetben a megadottak szerint szubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például a benziloxi-metil-, 2-fenil-etoxi-metil-, 2-benziloxi-etil-, 3-benziloxi-propil-, 4-benziloxi-butil-, 5-benziloxi-pentil- vagy a 6-benziloxi-hexilcsoport.

Halogén-(rövidszénláncú)-alkilcsoport például egy halogén-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például halogén-metil-, 2-halogén-etil-, 3-halogén-propil-, 4-halogén-butil-, 5-ha-

logén-pentil- vagy 6-halogén-hexilcsoport, mely csoportokban a halogénatom, klór- vagy főként fluoratomot jelent.

Amino-(rövidszénláncú)-alkilcsoport például egy amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például az amino-metil-, 2-amino-etil-, 3-amino-propil-, 4-amino-butyl-, 5-amino-pentil- vagy a 6-amino-hexilcsoport.

Rövidszénláncú alkil-aminocsoport például egy 1-7 szénatomos alkil-amino-, főként 1-4 szénatomos alkil-aminocsoport, például a metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-vagy a butil-aminocsoport, de lehet 5-6 szénatomos alkil-aminocsoport is, például pentil-amino- vagy hexil-aminocsoport. Ennek megfelelően rövidszénláncú alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkilcsoport főként egy 1-4 szénatomos alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például a metil-amino-metil-, etil-amino-metil-, propil-amino-metil-, butil-amino-metil-, 2-metil-amino-etil-, 3-metil-amino-propil-, 4-metil-amino-butyl-, 5-metil-amino-pentil- vagy a 6-metil-amino-hexilcsoport.

Rövidszénláncú alkanoil-aminocsoport például egy 2-7 szénatomos alkanoil-amino-, főként 2-4 szénatomos alkanoil-aminocsoport, például az acetyl-amino-, propionil-amino- vagy a butiril-aminocsoport, de lehet 5-6 szénatomos alkanoil-aminocsoport, is például a pivaloil-aminocsoport. Ennek megfelelően rövidszénláncú alkanoil-amino-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, főként egy 2-7 szénatomos alkanoil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például az acetyl-amino-metil-,

propionil-amino-metil-, butiril-amino-metil-, 2-acetil-amino-etil-, 3-acetil-amino-propil-, 4-acetil-amino-butyl-, 5-acetil-amino-pentil-, vagy a 6-acetil-amino-hexilcsoport. Hasonló módon benzoil-amino-(rövidszénláncú)-alkilcsoport alatt például a fenil-részben adott esetben szubsztituált benzoil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például a benzoil-amino-metil-, 2-benzoil-amino-etil-, 3-benzoil-amino-propil-, 4-benzoil-amino-butyl-, 5-benzoil-amino-pentil- vagy a 6-benzoil-amino-hexilcsoport értendő.

Di-(rövidszénláncú)-alkil-aminocsoport például egy di-(1-7 szénatomos)-alkil-amino-, főként di-(1-4 szénatomos)-alkil-aminocsoport, például a dimetil-amino-, dietil-amino-, N-etil-N-metil-amino-, N-metil-N-propil-amino-, dipropil-amino-, vagy a dibutyl-aminocsoport. Ennek megfelelően di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkilcsoport főként egy di-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például a dimetil-amino-metil-, dipropil-amino-metil-, dibutyl-amino-metil-, 2-dimetil-amino-etil-, 3-dimetil-amino-propil-, 4-dimetil-amino-butyl-, 5-dimetil-amino-pentil- vagy a 6-dimetil-amino-hexilcsoport.

N-(rövidszénláncú)-alkanoil-N-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkilcsoport például egy N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például az N-acetil-N-metil-amino-metil-, N-acetil-N-etil-amino-metil-, N-propionil-N-metil-amino-metil-, N-butilil-N-metil-amino-metil-, 2-(N-acetil-N-metil-amino)-

etil-, 2-(N-propionil-N-metil-amino)-etil-, 2-(N-acetil-N-
-etil-amino)-etil-, 3-(N-acetil-N-metil-amino)-propil-,
4-(N-acetil-N-metil-amino)-butil-, 5-(N-acetil-N-metil-amino)-
pentil- vagy a 6-(N-acetil-N-metil-amino)-hexilcsoport.

4-7 tagú egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódó aza-
cikloalkil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport előnyösen egy N,N-
(rövidszénláncú)-alkilén-amino-(1-7 szénatomos)-alkil-, azaz
egy aza-cikloalk-1-il-(1-7-szénatomos)-alkilcsoport, például
pirrolidino-metil-, piperidino-metil-, 2-pirrolidino-etil-,
2-piperidino-etil-, 3-pirrolidino-propil-, 3-piperidino-
-propil-, 4-pirrolidino-butil-, 4-piperidino-butil-, 5-pirro-
lidino-pentil-, 5-piperidino-pentil-, 6-pirrolidino-hexil-
vagy 6-piperidino-hexilcsoport.

4-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó aza-
cikloalkil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport előnyösen egy aza-
cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7
szénatomos)-alkilcsoport, például a piperidin-4-il-metil-, 2-
(piperidin-4-il)-etil-, 3-(piperidin-4-il)-propil- vagy a 4-
(piperidin-4-il)-butilcsoport.

5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó N-(2-7
szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalkil-(1-7 szénatomos)-alkil-
csoport előnyösen egy 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cik-
loalkil-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7 széna-
tomos)-alkilcsoport, például az 1-acetil-piperidin-4-il-metil-,
2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etil-, 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-
-propil- vagy a 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-butilcsoport.

5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó N-(1-4 szénatomos)-alkil-aza-cikloalkil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport előnyösen egy N-(1-4 szénatomos)-alkil-aza-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például az 1-metil-piperidin-4-il-metil-, 1-etil-piperidin-4-il-metil-, 2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil-, 2-(1-etil-piperidin-4-il)-etil-, 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil-, 3-(1-etil-piperidin-4-il)-propil-, 4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil- vagy a 4-(1-etil-piperidin-4-il)-butilcsoport.

5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó és a fenil részben adott esetben szubsztituált N-benzoil-aza-cikloalkil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport előnyösen egy N-(1-4 szénatomos)-benzoil-aza-cikloalk-3-il-(1-7-szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például az 1-benzoil-piperidin-4-il-metil-, 2-(1-benzoil-piperidin-4-il)-etil-, 3-(1-benzoil-piperidin-4-il)-propil- vagy a 4-(1-benzoil-piperidin-4-il)-butilcsoport.

5-7 tagú egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódó és adott esetben N'-(rövidszénláncú)-alkilezett-, N'-(rövidszénláncú)-alkanoilezett vagy egy a fenil részben adott esetben szubsztituált benzoilcsoporttal N'-szubsztituált diaza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport például egy N,N-(aza-/rövidszénláncú/-alkilén)-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, azaz diaza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkil-, N'-(1-4 szénatomos)-alkil-diaza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkil- vagy N'-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-

cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például a piperazino- illetve az N'-metil- illetve N'-acetil-piperazino-metilcsoport, 2-(piperazino- illetve N'-metil- illetve N'-acetil-piperazino)-etilcsoport, 3-(piperazino- illetve N'-metil- illetve N'-acetil-piperazino)-propil- vagy a 4-(piperazino- illetve N'-metil- illetve N'-acetil-piperazino)-butilcsoport.

5-7 tagú N,N-(oxa-/rövidszénláncú/-alkilén)-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, azaz azoxa-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport például a morfolino-metil-, 2-morfolino-etil-, 3-morfolino-propil- vagy a 4-morfolino-butilcsoport.

5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó oxacikloalkil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport például főként egy 5-7 tagú oxa-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport vagy oxa-cikloalk-4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például tetrahidro-pirán-4-il-metil-, a 2-(tetrahidro-pirán-4-il)-etil-, 3-(tetrahidro-pirán-4-il)-propil- vagy a 4-(tetrahidro-pirán-4-il)-butilcsoport.

5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó oxacikloalkilcsoport például egy megfelelő oxa-cikloalk-3-il- illetve -4-ilcsoport, például a tetrahidro-pirán-4-ilcsoport.

5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó azacikloalkil-, N-(1-4 szénatomos)-alkil-aza-cikloalkil- vagy N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalkilcsoport előnyösen egy aza-cikloalk-3-il- illetve -4-il- vagy 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalk-3-il- illetve -4-ilcsoport, például piperidin-4-il- vagy 1-acetil-piperidin-4-ilcsoport, továbbá

N-(1-4 szénatomos)-alkil-aza-cikloalk-3-il- illetve -4-il- vagy a fenil részben adott esetben szubsztituált N-benzoil-aza-cikloalk-3-il- vagy -4-ilcsoport, például az 1-metil-piperidin-4-il- vagy 1-benzoil-piperidin-4-ilcsoport.

Rövidszénláncú alkoxi-karbonilcsoport például egy 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-, főként 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, például a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil- vagy a butiloxi-karbonilcsoport, de lehet egy 5-7 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport is, például pentiloxi-karbonil-, hexiloxi-karbonil- vagy heptiloxi-karbonilcsoport.

Fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonilcsoport például egy fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonilcsoport, például a benziloxi-karbonil-, 2-fenil-etoxi-karbonil-, 3-fenil-propoxi-karbonil- vagy a 4-fenil-butiloxi-karbonilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek amfoter jellemük következtében belső sók alakjában fordulnak elő és savakkal (savaddíciós sókat) és bázisokkal is alkothatnak sókat.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói, például gyógyászatilag felhasználható savaddíciós sói a megfelelő ásványi savakkal, például halogén-hidrogénsavakkal, kénsavval, vagy foszforsavval alkotott sók például a hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, hidrogénszulfátok vagy foszfátok, vagy a megfelelő alifás vagy aromás szulfonsavakkal vagy N-szubsztituált szulfaminsavakkal alkotott sók, például a

metánszulfonátok, benzolszulfonátok, p-toluolszulfonátok vagy az N-ciklohexil-szulfaminátok (ciklamátok).

Az (I) általános képletű vegyületek bázisokkal, például gyógyászatilag felhasználható bázisokkal alkotott sói például a nem-toxikus, a periódusos rendszer Ia, Ib, IIa és IIb csoportjainak féméből levezethető fémsók, például az alkálifém-, főként nátrium- vagy káliumsók, alkáli-földfém-, főként kalcium- vagy magnéziumsók, továbbá az ammóniával vagy szerves aminokkal vagy kvaterner ammóniumbázisokkal, például adott esetben C-hidroxilezett alifás aminokkal, főként mono-, di- vagy tri-(rövidszénláncú)-alkil-aminokkal, például metil-, etil-, dietil- vagy trietil-aminnal, mono-, di- vagy tri-(hidroxi-/rövidszénláncú/-alkil)-aminokkal, például etanol-, dietanol- vagy trietanol-aminnal, trisz-(hidroxi-metil)-metil-aminnal vagy 2-hidroxi-terc-butilaminnal, vagy N-(hidroxi-/rövidszénláncú/-alkil)-N,N-di-(rövidszénláncú)-alkil-aminokkal illetve N-(polihidroxi-/rövidszénláncú/-alkil)-N-(rövidszénláncú)-alkil-aminokkal, például a 2-(dimetil-amino)-etanollal vagy D-glükaminnal, vagy kvaterner, alifás ammónium-hidroxidokkal, például a tetrabutil-ammóniumhidroxiddal alkotott sók.

Izolálásra és tisztításra a gyógyászati célokra alkalmatlan sók is felhasználhatók. Terápiás felhasználásra csak a gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus sók kerülnek, melyek ezért előnyösek.

A találmány tárgya például eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 adott esetben alifás vagy aromás csoporttal éterezett hidroxycsoport, adott esetben alifás csoporttal szubsztituált aminocsoport vagy halogénatommal szubsztituált alifás szénhidrogén csoport és R_2 szabad vagy észterezett karboxycsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek. Különösen kifejezett és szelektív antagonistikus hatást mutatnak melegvérűek kezelésénél az N-metil-D-aszparaginsav-szenzitív (NMDA-szenzitív) excitatórikus aminosav-receptorokkal szemben. Ez in vitro például a G. Fagg és A. Matus által a Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 81, 6876-80 (1984) helyen ismertetett kísérleti útmutatás szerint határozható meg. Emellett meghatároztuk, hogy milyen mértékben gátolják az L - 3H -glutaminsav kapcsolódását az NMDA-szenzitív receptoroknál. Az új vegyületek NMDA-antagonisztikus tulajdonságai azonban in vivo is kimutathatóak például egereknél az NMDA által előidézett görcsös állapot gátlásával.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik ezen tulajdonságaik alapján kiválóan alkalmasak patológikus állapotok kezelésénél, melyek NMDA-szenzitív receptorok blokkolására irányulnak, például iszkémiás betegségek, például az agyi iszkémia és a szem iszkémiás megbetegedéseinek, az ér- és izomgörcsök, például migrének, helyi vagy általános görcsös állapotok, és főként görcsös rohamok, például epilepszia kezelésénél.

A találmány szerinti vegyületek görcsoldó tulajdonságai például egereknél elektrosokk által kiváltott vagy audiogén úton előidézett görcsökkel szembeni kifejezett védőhatásuk alapján határozhatók meg, úgy, hogy a szokásos elektrosokk-egérmodellt vesszük igénybe illetve Chapman és munkatársai által, az *Arzneimittel-Forsch.* 34, 1261 (1985) helyen ismertett kísérleti útmutatás szerint dolgozunk. A találmány szerinti vegyületek emellett, főként az elektrosokk-egérmodellben, jobb hatást mutatnak a szerkezetileg rokon vegyületekkel szemben.

Az, hogy a találmány szerinti vegyületek görcsoldó tulajdonságaik alapján migrének kezelésére alkalmasak patkányokkal végzett kísérletek során, a homloki agykéregben bekövetkező depresszió-gátló hatásuk alapján R. Marannes és munkatársai által, *Brain Res.* 457, 226 (1988) helyen ismertett kísérleti módszer felhasználásával igazolható. Ebben a modellben a találmány szerinti vegyületek körülbelül 3-30 mg/kg ip. dózisban csökkentik a "spreading depression" küszöbértékét és rövidítik tartósságát.

A találmány tárgya elsősorban eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 mono- vagy dihidroxil-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkanoiloxi-(rövidszénláncú)-alkil-, benzoiloxi-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkoxi-(rövidszénláncú)-alkil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-(rövidszénláncú)-alkil-, -halogén-(rövidszénláncú)-alkil-, amino-(rövidszénláncú)-alkil-,

-rövidszénláncú alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkanoil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, N-(rövidszénláncú)-alkil-N-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, 5-7 tagú aza-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, melynek aza-cikloalkil része a nitrogén- vagy egy szénatomon keresztül kapcsolódik és az utóbbi esetben N-(rövidszénláncú)-alkilezett, N-(rövidszénláncú)-alkanoilezett vagy egy a fenil részben adott esetben szubsztituált benzoilcsoporttal N-szubsztituált lehet, 5-7 tagú diaza-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, melynek diaza-cikloalkil része egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik és adott esetben N'-(rövidszénláncú)-alkilezett, N'-(rövidszénláncú)-alkanoilezett vagy egy a fenil részben adott esetben szubsztituált benzoilcsoporttal N'-szubsztituált lehet, 5-7 tagú a nitrogénatomon keresztül kapcsolódó azoxa-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, 5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó oxa-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, 5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó, adott esetben N-(rövidszénláncú)-alkilezett, N-(rövidszénláncú)-alkanoilezett vagy egy a fenil részben adott esetben szubsztituált benzoilcsoporttal N-szubsztituált aza-cikloalkilcsoport vagy 5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó oxa-cikloalkilcsoport és R_2 karboxi-, rövidszénláncú alkoxi-karbonilcsoport, 4-7 tagú cikloalkoxi-karbonil- vagy fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonilcsoport,

ahol az említett R_1 és/vagy R_2 csoportokban adott esetben jelenlevő fenilcsoportok szubsztituátlanok vagy rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxicsoporthal, halogén-atommal, ciano-, és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono-, di- vagy triszubsztituáltak lehetnek.

A találmány tárgya elsősorban eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkoxil-(rövidszénláncú)-alkil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxil-(rövidszénláncú)-alkil-, amino-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, N,N-(rövidszénláncú)-alkilén-amino- illetve N,N-(aza- vagy oxa-/rövidszénláncú/-alkilén)-amino-(rövidszénláncú)-alkil- vagy halogén-(rövidszénláncú)-alkilcsoport és R_2 karboxil-, rövidszénláncú alkoxil-karbonil-, 4-7 tagú cikloalkoxil-karbonil- vagy fenil-(rövidszénláncú)-alkoxil-karbonilcsoport, ahol az említett R_1 és/vagy R_2 csoportokban adott esetben jelenlevő fenilcsoportok szubsztituátlanok vagy rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxicsoporthal, halogénatommal, ciano és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono-, di- vagy triszubsztituáltak lehetnek.

A találmány tárgya mindenekelőtt eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(1-7 szénatomos)-alkil-, például hidroxil-metil-, 2-hidroxil-etil-,

3-hidroxi-propil- vagy 4-hidroxi-butilcsoport, dihidroxi-(2-7 szénatomos)-alkilcsoport, például 1,3-dihidroxi-prop-2-il-csoport, 2-7 szénatomos alkanoiloxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például acetoxi-metil-, propioniloxi-metil-, butiriloxi-metil-, 2-acetiloxi-etil-, 3-acetiloxi-propil-, 4-acetiloxi-butil-, 5-acetiloxi-pentil- vagy 6-acetiloxi-hexilcsoport, a fenil részben adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, például metilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, például metoxicssoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal például fluor- vagy klóratommal ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált benzoiloxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például benzoiloxi-metil-, 2-benzoiloxi-etil-, 3-benzoiloxi-propil-, 4-benzoiloxi-butil-, 5-benzoiloxi-pentil- vagy 6-benzoiloxi-hexilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például metoxi-metil-, etoxi-metil-, 2-metoxi-etil-, 3-metoxi-propil- vagy 4-metoxi-butilcsoport, egy a fenil részben adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, például metil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, például metoxicssoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, például fluor- vagy klóratommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)- alkoxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például benzoiloxi-metil-, 2-benzoiloxi-etil-, 3-benzoiloxi-propil- vagy 4-benzoiloxi-butilcsoport, halogén-(1-7 szénatomos)-alkil-, például halogén-metil-, 2-halogén-etil-, 3-halogén-propil-, 4-halogén-butil-, 5-halogén-pentil- vagy 6-

halogén-hexilcsoport, mely csoportokban a halogénatom klór- vagy főként brómatomot jelent, amino-(1-7 szénatomos)-alkil-, például amino-metil-, 2-amino-etil-, 3-amino-propil-, 4-amino-butil-, 5-amino-pentil- vagy 6-amino-hexilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például metil-amino-metil-, etil-amino-metil-, propil-amino-metil-, butil-amino-metil-, 2-metil-amino-etil-, 3-metil-amino-propil-, 4-metil-amino-butil-, 5-metil-amino-pentil- vagy 6-metil-amino-hexilcsoport, 2-7 szénatomos alkanoil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például acetil-amino-metil-, propionil-amino-metil-, butiril-amino-metil-, 2-acetil-amino-etil-, 3-acetil-amino-propil-, 4-acetil-amino-butil-, 5-acetil-amino-pentil- vagy 6-acetil-amino-hexilcsoport, N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például N-acetil-N-metil-amino-metil-, N-acetil-N-etil-amino-metil-, N-propionil-N-metil-amino-metil-, N-butiril-N-metil-amino-metil-, 2-(N-acetil-N-metil-amino)-etil-, 2-(N-propionil-N-metil-amino)-etil-, 2-(N-acetil-N-etil-amino)-etil-, 3-(N-acetil-N-metil-amino)-propil-, 4-(N-acetil-N-metil-amino)-butil-, 5-(N-acetil-N-metil-amino)-pentil- vagy 6-(N-acetil-N-metil-amino)-hexilcsoport, di-(1-7 szénatomos alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például dimetil-amino-metil-, dietil-amino-metil-, N-etil-N-metil-amino-metil-, N-metil-N-propil-amino-metil-, dipropil-amino-metil-, dibutil-amino-metil-, 2-dimetil-amino-etil-, 3-dimetil-amino-propil-, 4-dimetil-amino-butil-, 5-

dimetil-amino-pentil- vagy 6-dimetil-amino-hexilcsoport, aza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például pirrolidino-metil-, piperidino-metil-, 2-pirrolidino-etil-, 2-piperidino-etil-, 3-pirrolidino-propil-, 3-piperidino-propil-, 4-pirrolidino-butyl-, 4-piperidino-butyl-, 5-pirrolidino-pentil-, 5-piperidino-pentil-, 6-pirrolidino-hexil- vagy 6-piperidino-hexilcsoport, aza-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például piperidin-4-il-metil-, 2-(piperidin-4-il)-etil-, 3-(piperidin-4-il)-propil- vagy 4-(piperidin-4-il)-butylcsoport, 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például 1-acetil-piperidin-4-il-metil-, 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etil-, 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-propil- vagy 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-butylcsoport, N-(1-4 szénatomos)-alkil-aza-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például 1-metil-piperidin-4-il-metil-, 1-etil-piperidin-4-il-metil-, 2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil-, 2-(1-etil-piperidin-4-il)-etil-, 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil-, 3-(1-etil-piperidin-4-il)-propil-, 4-(1-metil-piperidin-4-il)-butyl- vagy 4-(1-etil-piperidin-4-il)-butylcsoport, N-(1-4 szénatomos)-benzoil-aza-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például 1-benzoil-piperidin-4-il-metil-, 2-(1-benzoil-piperidin-4-il)-etil-, 3-(1-benzoil-piperidin-4-il)-propil- vagy 4-(1-benzoil-piperidin-4-il)-butylcsoport, diaza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-

alkil-, N'-(1-4 szénatomos)-alkil-diaza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkil- vagy N'-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például piperazino-, illetve N'-metil- illetve N'-acetil-piperazino-metilcsoport, 2-(piperazino- illetve N'-metil- illetve N'-acetil-piperazino)-etil-, 3-(piperazino- illetve N'-metil- illetve N'-acetil-piperazino)-propil- vagy 4-(piperazino- illetve N'-metil- illetve N'-acetil-piperazino)-butilcsoport, azoxa-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például morfolino-metil-, 2-morfolino-etil-, 3-morfolino-propil- vagy 4-morfolino-butilcsoport, 5-7 tagú oxa-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- vagy -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például tetrahydro-pirán-4-il-metil-, 2-(tetrahydro-pirán-4-il)-etil-, 3-(tetrahydro-pirán-4-il)-propil- vagy 4-(tetrahydro-pirán-4-il)-butilcsoport, 5-7 tagú aza-cikloalk-3-il- illetve -4-il- vagy 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalk-3-il- illetve -4-il- vagy a fenil részben adott esetben szubsztituált N-benzoil-aza-cikloalk-3-il- vagy -4-ilcsoport, például 1-metil-piperidin-4-il- vagy 1-benzoil-piperidin-4-ilcsoport, vagy 5-7 tagú oxa-cikloalk-3-il- illetve -4-ilcsoport, például tetrahydro-pirán-4-ilcsoport, és R_2 karboxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, például metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonilcsoport, 5-7 tagú ciklo-alkoxi-karbonil-, például ciklopentiloxi- vagy ciklohexiloxi-karbonilcsoport, vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, például metilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-, például metoxicssoporttal,

legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal például fluor- vagy klóratommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-, például benziloxi-karbonil- vagy 2-fenil-etoxi-karbonilcsoport.

A találmány tárgya mindenekelőtt eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(1-7 szénatomos)-alkil-, például hidroxil-metil-, 2-hidroxil-etil-, 3-hidroxil-propil- vagy 4-hidroxil-butilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például metoxil-metil-, etoxil-metil-, 2-metoxil-etil-, 2-etoxil-etil-, 3-metoxil-propil- vagy 4-metoxil-butilcsoport, egy a fenil részben adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, például metil-, 1-4 szénatomos alkoxil-, például metoxilcsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, például fluor- vagy klóratommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például benzoiloxil-metil-, 2-benzoiloxil-etil-, 3-benzoiloxil-propil- vagy 4-benzoiloxil-butilcsoport, amino-(1-7 szénatomos)-alkil-, például amino-metil-, 2-amino-etil-, 3-amino-propil-, 4-amino-butil-, 5-amino-pentil- vagy 6-amino-hexilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például metil-amino-metil-, etil-amino-metil-, propil-amino-metil-, butil-amino-metil-, 2-metil-amino-etil-, 3-metil-amino-propil-, 4-metil-amino-butil-, 5-metil-amino-pentil- vagy 6-metil-amino-

-hexilcsoport, 2-7 szénatomos alkanoil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például acetil-amino-metil-, propionil-amino-metil-, butiril-amino-metil-, 2-acetil-amino-etil-, 3-acetil-amino-propil-, 4-acetil-amino-butil-, 5-acetil-amino-pentil- vagy 6-acetil-amino-hexilcsoport, di-(1-7 szénatomos)-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például dimetil-amino-metil-, dietil-amino-metil-, N-etil-N-metil-amino-metil-, N-metil-N-propil-amino-metil-, dipropil-amino-metil-, dibutil-amino-metil-, 2-dimetil-amino-etil-, 3-dimetil-amino-propil-, 4-dimetil-amino-butil-, 5-dimetil-amino-pentil- vagy 6-dimetil-amino-hexilcsoport, 5-7 tagú N,N-alkilén-amino-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve N,N-(aza- vagy oxa-alkilén)-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport például pirrolidino-metil-, piperidino-metil-, morfolino-metil-, piperazino- illetve N'-metil- illetve N'-acetil-piperazino-metilcsoport, 2-pirrolidino-etil-, 2-piperidino-etil-, 2-morfolino-etil-, 3-pirrolidino-propil-, 3-piperidino-propil-, 3-morfolino-propil-, 4-pirrolidino-butil-, 4-piperidino-butil-, 5-pirrolidino-pentil-, 5-piperidino-pentil- vagy 6-piperidino-hexilcsoport, halogén-(1-7 szénatomos)-alkil-, például halogén-metil-, 2-halogén-etil-, 3-halogén-propil-, 4-halogén-butil-, 5-halogén-pentil- vagy 6-halogén-hexilcsoport, mely csoportokban a halogénatom klór- vagy főként fluoratomot jelent és R_2 karboxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, például metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonilcsoport, 5-7 tagú ciklo-alkoxi-karbonil-, például ciklopentiloxi- vagy ciklohexiloxi-karbonilcsoport,

vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, például metilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-, például metoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal például fluor- vagy klóratommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-, például benziloxi-karbonil- vagy 2-fenil-etoxi-karbonilcsoport.

A találmány tárgya előnyösen eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(1-7 szénatomos)-alkil-, például hidroxil-metil-, 2-hidroxil-etil- vagy 3-hidroxil-propilcsoport, a fenil- ésben adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, például metil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, például metoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, például fluor- vagy klóratommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált benzoiloxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például 2-benzoiloxi-etilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxil-(1-7 szénatomos)-alkil-, például etoxil-metil- vagy 2-metoxil-etilcsoport, a fenil részben adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, például metilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-, például metoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, például fluor- vagy klóratommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például benziloxil-metil- vagy 2-benziloxil-etilcsoport, halogén-(1-7 szénatomos)-alkil-, például

halogén-metil-, 2-halogén-etilcsoport, ahol a halogénatom, klór- vagy főként fluoratomot jelent, amino-(4-7 szénatomos)-alkilcsoport, például 4-amino-butil- vagy 6-amino-hexilcsoport, N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például 2-(N-acetil-N-metil-amino)-etilcsoport, 5-7 tagú aza-cikloalk-3-il- illetve -4-il- vagy 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalk-3-il- illetve -4-ilcsoport, például piperidin-4-il- vagy 1-acetil-piperidin-4-ilcsoport és R_2 karboxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, például metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonilcsoport, vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, például metilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-, például metoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, például fluor- vagy klóratommal vagy ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-, például benziloxi-karbonil- vagy 2-fenil-etoxi-karbonilcsoport.

A találmány tárgya egyrészt eljárás főként olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(1-4 szénatomos)-alkil-, például hidroxil-metil-, 2-hidroxil-etil-, 3-hidroxil-propil- vagy 4-hidroxil-butilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, például metoxil-metil-, etoxil-metil-, 2-metoxil-etil-, 3-metoxil-propil- vagy 4-metoxil-butilcsoport, egy a fenil részben adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, például metil-, 1-4 szénatomos alkoxil-, például meto-

xicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, például fluor- vagy klóratommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono-, di- vagy triszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkil-, például benziloxi-metil-, 2-benziloxi-etil-, 3-benziloxi-propil- vagy 4-benziloxi-butilcsoport vagy halogén-(1-4 szénatomos)-alkil-, például halogén-metil-, 2-halogén-etil-, 3-halogén-propil- vagy 4-halogén-butilcsoport, ahol a halogénatom klór- vagy főként fluoratomot jelent és R_2 karboxicsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, például metoxi-karboxil- vagy etoxi-karbonilcsoport, 5-7 tagú cikloalkoxi-karbonilcsoport, például ciklopentiloxi- vagy ciklohexiloxi-karbonilcsoport, vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, például metil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, például metoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, például fluor- vagy klóratommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-, például benziloxi-karbonil- vagy 2-fenil-etoxi-karbonilcsoport.

A találmány tárgya másrészt eljárás főként olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, mely képletben R_1 amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például amino-metil-, 2-amino-etil-, 3-amino-propil-, 4-amino-butil-, 5-amino-pentil-, 6-amino-hexil- vagy 7-amino-heptilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például metil-amino-metil-, etil-amino-metil-, propil-amino-metil-, butil-amino-

metil-, 2-metil-amino-etil-, 3-metil-amino-propil-, 4-metil-amino-butyl-, 5-metil-amino-pentil- vagy 6-amino-metil-hexil-csoport, 2-7 szénatomos alkanoil-amino-(1-7 szénatomos)-alkil-csoport, például acetyl-amino-metil-, propionil-amino-metil-, butiril-amino-metil-, 2-acetyl-amino-etil-, 3-acetyl-amino-propil-, 4-acetyl-amino-butyl-, 5-acetyl-amino-pentil- vagy 6-acetyl-amino-hexilcsoport, di-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például dimetil-amino-metil-, dietil-amino-metil-, N-etil-N-metil-amino-metil-, N-metil-N-propil-amino-metil-, dipropil-amino-metil-, dibutyl-amino-metil-, 2-dimetil-amino-etil-, 3-dimetil-amino-propil-, 4-dimetil-amino-butyl-, 5-dimetil-amino-pentil- vagy 6-dimetil-amino-hexilcsoport, 5-7 tagú N,N-alkilén-amino-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve N,N-(aza- vagy oxa-alkilén)-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például pirrolidino-metil-, piperidino-metil, morfolino-metilcsoport, piperazino- illetve N'-metil- illetve N'-acetyl-piperazino-metilcsoport, pirrolidino-etil-, piperidino-etil-, morfolino-etilcsoport, pirrolidino-propil-, piperidino-propil-, morfolino-propil-, pirrolidino-butyl-, piperidino-butyl-, pirrolidino-pentil-, piperidino-pentil- vagy piperidino-hexilcsoport, és R_2 karboxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, például metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonilcsoport, 5-7 tagú cikloalkoxi-karbonil-, például ciklopentiloxi- vagy ciklohexiloxi-karbonilcsoport, vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkil-csoporttal, például metilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, például metoxicssoport-

tal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal például fluor- vagy klóratommal, ciano- és/vagy trifluormetilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonilcsoport, például benziloxi-karbonil- vagy 2-fenil-etoxi-karbonilcsoport.

A találmány tárgya eljárás különösen olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például hidroxil-etilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például metoximetil-, etoximetil- vagy 2-metoxi-etilcsoport, benzoiloxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, például 2-benzoiloxi-etilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például benziloximetil- vagy 2-benziloxi-etilcsoport, amino-(4-7 szénatomos)-alkilcsoport, például 4-amino-butil- vagy 6-amino-hexilcsoport, N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(2-7 szénatomos)-alkilcsoport, például 2-(N-acetil-N-metil-amino)-etilcsoport, 5-7 tagú aza-cikloalk-3-il- illetve -4-il- vagy 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalk-3-il-illetve -4-ilcsoport, például piperidin-4-il- vagy 1-acetil-piperidin-4-ilcsoport, vagy halogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, ahol a halogénatom klór- vagy főként fluoratomot jelent és R_2 karboxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, például metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonilcsoport.

A találmány tárgya eljárás előnyösen egyrészt olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 amino-(4-7 szénatomos) alkilcsoport, például 4-amino-butil- vagy 6-amino-hexilcsoport, N-(1-7 szénatomos)-alkanoil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, például 2-(N-acetil-N-metil-amino)-etilcsoport, 5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó aza-cikloalkilcsoport, például piperidin-4-ilcsoport vagy 5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó (N-/2-7 szénatomos/-alkanoil-aza)-cikloalkilcsoport, például 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-piperidin-4-il-, például 1-acetil-piperidin-4-ilcsoport és R_2 karboxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, például metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonilcsoport.

A találmány tárgya eljárás másrészt előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkil-, például metoxi-metil-, etoxi-metil- vagy 2-metoxi-etilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkil-, például benziloxi-metil- vagy 2-benziloxi-etilcsoport, benzoiloxi-(1-4 szénatomos)-alkil-, például 2-benzoiloxi-etilcsoport, hidroxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, például hidroxil-metil- vagy 2-hidroxil-etilcsoport, vagy halogén-(2-4 szénatomos)-alkil-, például 2-fluor-etilcsoport és R_2 karboxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, például metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonilcsoport.

A találmány tárgya egyrészt eljárás kiváltképp olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászati-
lag elfogadható sóik előállítására, mely képletben R_1
amino-(4-7 szénatomos)-alkil-, például 4-amino-butil-,
5-amino-pentil-, 6-amino-hexil- vagy 7-amino-heptilcsoport, és
 R_2 karboxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil, például metoxi-
karbonil- vagy etoxi-karbonilcsoport, vagy egy adott esetben
1-4 szénatomos alkil-, például metilcsoporttal, 1-4 szénatomos
alkoxi-, például metoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú
halogénatommal, például fluor- vagy klóratommal, ciano- és/vagy
trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4
szénatomos)-alkoxi-karbonilcsoport, például benziloxi-karbo-
nil- vagy 2-fenil-etoxi-karbonilcsoport.

A találmány tárgya másrészt eljárás kiváltképp olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászati
lag elfogadható sóik előállítására, mely képletben R_1 1-4
szénatomos alkoxi-(2-4 szénatomos)-alkil-, például 2-metoxi-
etil-, 2-etoxi-etil-, 3-metoxi-propil- vagy 4-metoxi-butil
csoport, hidroxil-(2-4 szénatomos)-alkil-, például 2-hidroxil-
etil-, 3-hidroxil-propil- vagy 4-hidroxil-butilcsoport, vagy
halogén-(2-4 szénatomos)-alkil-, például 2-fluor-etil-,
2-klór-etil-, 3-fluor-propil- vagy 4-fluor-butilcsoport, és R_2
karboxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, például
metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonilcsoport, vagy adott eset-
ben 1-4 szénatomos alkil-, például metilcsoporttal, 1-4 széna-
tomos alkoxi-, például metoxicsoporttal, legfeljebb 35 atom-

számú halogénatommal, például fluor- vagy klóratommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-, például benziloxi-karbonil- vagy 2-fenil-etoxi-karbonilcsoport.

A találmány tárgya legelsősorban eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 2-hidroxi-etil-, 3-hidroxi-propil-, hidroxi-metil-, metoxi-metil-, etoxi-metil-, 2-metoxi-etil-, 2-benziloxi-etil-, benziloxi-metil-, 2-benziloxi-etil-, 4-amino-butyl-, 6-amino-hexil-, 2-(N-acetil-N-metil-amino)-etil-, piperidin-4-il-, 1-acetil-piperidin-4-il- vagy 2-fluor-etil-csoport és R_2 karboxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport.

A találmány tárgya nevezetesen eljárás a példákban említett (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására.

Az eljárás a találmány szerinti vegyületek előállítására azzal jellemezhető, hogy egy (II) általános képletű vegyületben, ahol Z_1 , Z_2 adott esetben védett hidroxics csoport, Z_3 egy adott esetben védett vagy acilezett vagy alifás csoporttal éterezett hidroxics csoporttal, halogénatommal, adott esetben védett vagy acilezett és/vagy alifás csoporttal szubsztituált aminocsoporttal vagy egy aza-, diaza-, azoxa- vagy oxa-cikloalifás csoporttal szubsztituált alifás vagy egy szénatomon keresztül kapcsolódó oxa-cikloalifás vagy adott esetben védett vagy alifás csoporttal N-szubsztituált vagy N-acilezett aza-

cikloalifás szénhidrogéncsoport és Z_4 védett aminocsoport, a Z_4 védett aminocsoportot, és ilyen csoportot amennyiben a Z_3 csoport alkotórészeként előfordul aminocsoporttá, és amennyiben előfordul a Z_1 , Z_2 védett hidroxicsoportot és/vagy a Z_3 csoport alkotórészeként jelenlevő védett hidroxicsoportot hidroxicsoporttá alakítjuk, és amennyiben előfordul egy Z_3 védett aza-cikloalifáscsoport, ezt felszabadítjuk és kívánt esetben egy kapott vegyületet más (I) általános képletű vegyületté alakítunk, egy találmány szerinti eljárás során nyert izomerelegyet az egyes komponensekre választunk szét és mindenkor az előnyös izomert különítjük el és/vagy egy találmány szerinti eljárás során nyert szabad vegyületet sóvá vagy egy találmány szerinti eljárás során nyert sót a megfelelő szabad vegyületté alakítunk.

A (II) általános képletű kindulási anyagokban a Z_1 és/vagy Z_2 védett hidroxicsoport például éterzett, főként alifás vagy aromás csoporttal éterezett hidroxicsoport, a Z_3 csoport alkotórészeként előforduló védett hidroxicsoport például acilezett vagy szililezett hidroxicsoport, és a Z_4 védett aminocsoport, és a Z_3 csoport alkotórészeként előforduló védett aminocsoport például acilezett aminocsoport.

Alifás csoporttal éterezett hidroxicsoport például egy rövidszénláncú alkoxi-, például metoxi-, etoxi- vagy főként izopropiloxicsoport. Aromás csoporttal éterezett hidroxicsoport például adott esetben rövidszénláncú alkil-, rö-

vidszénláncú alkoxicsoporttal, halogénatommal, ciano- és/vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenoxicsoport.

Az acilezett hidroxicsoport acilcsoportként például egy aralifás karbonsav vagy a szénsav valamely félészterének acilcsoportját, például egy rövidszénláncú alkanoiloxicsoportot vagy egy a fenil részben adott esetben rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxicsoporttal, halogénatommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal szubsztituált fenil-(rövidszénláncú)-alkanoiloxi- vagy fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karboniloxicsoportot, például benziloxi-karboniloxicsoportot tartalmaz.

Szililezett hidroxicsoport például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxicsoport, például a trimetil- vagy a tributil-szililoxicsoport.

Az acilezett aminocsoport acilcsoportként például egy megfelelő szerves sav, például a hangyasav vagy a szénsav egy aralifás vagy aromás félészteréből levezethető acilcsoportot tartalmaz. Az acilezett aminocsoport tehát például formil-amino-, rövidszénláncú alkoxi-karbonil-amino-, például metoxi-, etoxi- vagy terc-butiloxi-karbonil-aminocsoportot, a fenil részben adott esetben rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxicsoporttal, halogénatommal, ciano- és/vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-aminocsoportot, például benziloxi-karbonil-aminocsoportot, vagy rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi

csoporttal, halogénatommal, ciano- és/vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenoxi-karbonil-aminocsoportot jelent.

A (II) általános képletű vegyületek védett csoportjainak felszabadítását, azaz a Z_1, Z_2 és/vagy a Z_3 csoport alkotórészeként előforduló védett hidroxicsoportokból a hidroxicsoport illetve a Z_4 védett aminocsoportokból és a Z_3 csoport alkotórészeként előforduló védett aminocsoportokból az aminocsoport felszabadítását például egy savas szerrel, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-halogén-szilánnal, például trimetil-brómszilánnal, tributil-brómszilánnal vagy trimetil-jódszilánnal kezelve végezzük. A művelet során előnyösen inert oldószerben, például egy halogénezett alifás szénhidrogénban, például diklórmétánban vagy másodsorban tri- vagy tetraklórmétánban, triklóretánban vagy tetraklóretánban, például -25°C és $+50^{\circ}\text{C}$ közti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül $0-30^{\circ}\text{C}$ -on, például szobahőmérsékleten, azaz körülbelül $15-25^{\circ}\text{C}$ -on, előnyösen messzemenően vízmentes körülmények között és inertgáz, például argon vagy nitrogén atmoszférában dolgozunk. A feldolgozást előnyösen egy halogénhidrogént megkötő szer, főként egy alifás epoxi-vegyület, például egy epoxi-(rövidszénláncú)-alkán, például propilénoxid hozzáadása közben egy rövidszénláncú alkanolban, például etanolban végezzük.

Az eljárás egy előnyös kiviteli módja szerint olyan (II) általános képletű vegyületekből indulunk ki, melyekben Z_1 és Z_2 rövidszénláncú alkoxi-, például izopropiloxicsoport és

Z_4 rövidszénláncú alkanoil-amino-, például formil-aminocsoport és ezt egy alifás halogén-szénhidrogénben, például diklórmetánban, körülbelül 15-25°C-on egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-brómszilánnal, például trimetil-brómszilánnal vagy tributil-brómszilánnal kezeljük, és körülbelül 2-30 órán át reagáltatjuk, majd propilénoxid etanolos oldatát adjuk a reakcióelegyhez és a terméket szűrjük.

A (II) általános képletű kiindulási anyagokat például úgy állítjuk elő, hogy egy (IIa) általános képletű alfa,béta-telítetlen aldehidet (IIb) általános képletű alfa-izo-ciáncetsav-etilészterrel, az önmagában ismert módon, például réz- vagy arany-katalizátor, például réz-(I)-oxid vagy bisz-(ciklohexil-izocianid)-arany-(I)-tetrafluor-borát jelenlétében a megfelelő (IIc) általános képletű 5-szubsztituált 2-oxazolin-4-karbonsav-észterre reagáltatunk, ezt hidrolízissel, például vizes tetrahidrofuránban végzett hidrolízissel a megfelelő, nyílt láncú (IId) általános képletű észterre alakítjuk, majd ezt tionilbromiddal az önmagában ismert módon kezelve a megfelelő (IIe) általános képletű omega-brómészterre alakítjuk, és ezt az önmagában ismert módon egy $P(Z_a)(Z_b)(Z_c)$ általános képletű foszforossav-triészterrel, ahol Z_a , Z_b és Z_c azonos vagy egymástól eltérő módon éteralakban védett hidroxilcsoportot jelent például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-foszfittal, például tri-izopropil-foszfittal a megfelelő (II') általános képletű vegyületté reagáltatjuk tovább.

A találmány szerinti eljárás során nyert (I) általános képletű vegyületeket a szokásos módon alakíthatjuk más (I) általános képletű vegyületekké.

Így például az R_2 szabad vagy észterezett karboxicsoportokat a szokásos módon alakíthatjuk egymássá. Főként az R_2 észterezett karboxicsoportot hidrolízissel szabad karboxicsoporttá illetve a szabad R_2 karboxicsoportot alkohollal reagáltatva észterezett karboxicsoporttá alakíthatjuk. Továbbá az észterezett R_2 karboxicsoportot egy másik R_2 észterezett karboxicsoporttá alakíthatjuk át. A műveletek során a hidrolízisnél, alkoholízisnél vagy átészterezésnél szokásosan alkalmazott körülmények között dolgozunk.

A karbonsav-észterek (olyan /I/ általános képletű vegyületek, melyekben R_2 észterezett karboxicsoport) hidrolízisét a szokásos módon, szükség esetén savas vagy bázikus szer, például egy ásványi sav, például sósav vagy kénsav, vagy egy bázis, például egy alkálifémhidroxid, például nátriumhidroxid jelenlétében végezzük.

Az észterek (olyan /I/ általános képletű vegyületek, melyekben R_2 észterezett karboxicsoport) átészterezését alkoholokkal a szokásos módon sav- vagy bázis-katalizált körülmények között, például katalitikus mennyiségű ásványi sav, például sósav vagy kénsav, vagy fémbázis, például nátriumhidroxidjelenlétében, vagy az alkohol komponenszt fémalkoholát, például alkálifém-alkoholát alakjában alkalmazva végezzük.

Továbbá alifás csoporttal éterezett hidroxicsoporthal szubsztituált alifás szénhidrogéncsoportokban, például az R_1 alfa-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-(rövidszénláncú)-alkilcsoportokban az alfa-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxicsoporthat redukzív úton, például hidrogénnel, hidrogénező katalizátor, például palládium-szén vagy Raney-nikkel jelenlétében hidroxicsoporthá alakíthatjuk.

A keletkezett sókat az önmagában ismert módon, például bázissal, például alkálifémhidroxiddal, fémkarbonáttal vagy -hidrogénkarbonáttal, vagy ammóniával vagy más a bevezetőben említett sóképző bázissal, illetve egy savval például ásványi savval, például sósavval, vagy más a bevezetőben említett sóképző savval kezelve alakíthatjuk a szabad vegyületekké.

A keletkezett sókat az önmagában ismert módon alakíthatjuk más sókká, például úgy, hogy a savaddíciós sókat megfelelő fémsóval, például egy másik sav nátrium-, bárium- vagy ezüstsójjával, egy megfelelő oldószerben - melyben a képződött szervetlen só nem oldódik és ezért a reakcióelegyből kiválik - kezeljük, a bázis-sókat a szabad savakká, majd ezeket ismét sókká alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket hidrátjaik alakjában vagy a kristályosításuknál alkalmazott oldószert magukba zárva nyerhetjük.

Az új vegyületek szabad alakja és sóalakja közti szoros összefüggés következtében, az előzőekben és az ezután következőekben szabad vegyületek és sóik alatt ész- és célszerűen

adott esetben a megfelelő sók és szabad vegyületek is érten-
dők.

A keletkezett diasztereomerelegyeket és racemát keveré-
keket az alkotórészek fizikai-kémiai tulajdonságainak különbö-
zősége alapján, az önmagában ismert módon, például kromatog-
rafálással és/vagy frakcionált kristályosítással választhatjuk
a tiszta diasztereomerekre illetve racemátokra.

A keletkezett racemátokat az ismert módszerekkel bont-
hatjuk az optikai antipódokra, így például optikailag aktív
oldószerből történő átkristályosítással, mikroorganizmusok
segítségével vagy a keletkezett diasztereomer- vagy racemát-
elegyeket optikailag aktív segédanyagokkal - például az (I)
általános képletű vegyületekben lévő savas, bázikus vagy
funkcionálisan kialakított csoportoknak megfelelő - optikailag
aktív savval, bázissal vagy optikailag aktív alkohollal, a
diasztereomer sók illetve funkcionális származékaik, például
észterek keverékévé reagáltatjuk, ezeket a diasztereomerekre
választjuk szét, melyekből a mindenkori, kívánt enantiomert a
szokásos módon szabadíthatjuk fel. E célra megfelelő bázisok,
savak illetve alkoholok például az aminosavak, főként a D-
vagy L-lizin, optikailag aktív alkaloid-bázisok, például a
sztrihnin, kinkonin vagy brucin, vagy a D- vagy L-(1-fenil)-
etilamin, 3-pipekolin, efedrin, amfetamin vagy hasonló, szin-
tetikus úton előállítható bázisok, optikailag aktív karbon-
vagy szulfonsavak, például kinasav vagy D- vagy L-borkősav, D-
vagy L-di-o-toluil-borkősav, D- vagy L-almasav, D- vagy L-

mandulasav, vagy D- vagy L-kámfor-szulfonsav, illetve optikailag aktív alkoholok, például a borneol vagy a D- vagy L-(1-fenil)-etanol.

A találmány tárgyát képezik az eljárás azon kiviteli módjai is, melyek során az eljárás egy tetszőleges lépésében nyert közbenső termékből indulunk ki és a hiányzó eljárási lépéseket hajtjuk végre vagy egy kiindulási anyagot valamely sója alakjában alkalmazunk vagy a reakció körülményei között képzünk.

Az eljárás az új kiindulási anyagok - melyeket speciálisan a találmány szerinti vegyületek előállítására fejlesztettünk ki - főként a bevezetőben különösen előnyösnek említett (I) általános képletű vegyületekhez vezető kiindulási anyagok előállítására, valamint közbenső termékeként történő felhasználásuk szintén a találmány tárgya.

Az új (I) általános képletű vegyületeket például gyógyszer-készítmények alakjában használhatjuk fel, melyek az aktív anyag terápiásan hatásos mennyiségét adott esetben szervetlen vagy szerves, szilárd vagy folyékony, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokkal együtt tartalmazzák, és melyek enterális, például orális vagy parenterális adagolásra alkalmasak. Ilyen gyógyszer-készítmények például a tabletták vagy zselatin kapszulák, melyek a hatóanyagot hígítószerekkel, például laktózzal, dextrózzal, szaharózzal, mannittal, szorbittal, cellulózzal és/vagy csúsztatóanyagokkal, például kovafölddel, talkummal, sztearinsavval vagy sóival, például magnézium- vagy

kalciumsztearáttal és/vagy polietilén-glikollal együtt tartalmazzák. A tabletták kötőanyagokat, például magnézium-aluminiumszilikátot, keményítőket, például kukorica-, búza-, rizs- vagy nyílgyökér-keményítőt, tragantot, metil-cellulózt, nátrium-karboxi-metilcellulózt és/vagy polivinil-pirrolidont, és kívánt esetben szétesést elősegítő anyagokat, például keményítőket, agart, algin-savat vagy ennek valamely sóját, például nátriumalginátot, és/vagy pezsgőkeverékeket, vagy abszorpciós szereket, színező-, ízesítő- és édesítőszeret is tartalmazhatnak. Továbbá, az új (I) általános képletű vegyületek parenterális adagolásra alkalmas készítmények vagy infúziók alakjában használhatók. Az ilyenek előnyösen izotonikus vizes oldatok vagy szuszpenziók, melyek például liofilizált preparátumoknál az aktív anyagot egymagában vagy egy hordozóanyaggal, például mannittal együtt tartalmazzák és közvetlen a felhasználás előtt állíthatók elő. A gyógyászati készítmények sterilizáltak lehetnek és/vagy segédanyagokat, például konzerváló-, stabilizáló-, nedvesítő- és/vagy emulgeálószeret, oldódást elősegítő anyagokat, az ozmózisnyomás szabályozására sókat és/vagy puffert tartalmazhatnak. A találmány szerinti gyógyászati készítményeket, melyek kívánt esetben további gyógyászati-lag hatásos anyagokat tartalmazhatnak, az önmagában ismert módon, például a szokásos keverő-, granuláló-, drazsírozó-, oldó- vagy liofilizáló eljárásokkal állíthatjuk elő, és körülbelül 0,1-100 %, főként körülbelül 1-50 %, liofilizátum

esetén körülbelül, legfeljebb 100 % aktív anyagot tartalmaznak.

Szintén a találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületeknek, főként gyógyszer-készítmények alakjában történő felhasználása. Az adagolás különböző tényezőktől, például az adagolás módjától, fajtól, kortól és/vagy egyedi állapottól függ. Orális adagolás esetén a napi dózis melegvérűeknek körülbelül 0,25-10 mg/kg - körülbelül 70 kg testsúly esetén - előnyösen 20-500 mg/kg.

A következő példák közelebbről mutatják be a találmányt; a hőmérsékleti értékeket °C-ban, a nyomás értékeket mbar egységekben adtuk meg.

1.példa:

3,57 g (8,5 mmól) 6-aetoxi-4-diizopropil-foszfonometil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert oldunk 22 ml diklórmétánban és szobahőmérsékleten 4,4 ml (34 mmól) trimetil-brómszilánt csepegtetünk hozzá. Ezután 22 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten, forgó bepárlóban bepároljuk, a maradékot 22 ml etanolban oldjuk és 22 ml propilénoxid és 22 ml etanol elegyét csepegtetjük hozzá. Így egy szuszpenzió képződik, melyet 90 percen át keverünk majd leszivatunk. Így a 2-amino-6-hidrox-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük, mely 195°-on olvad bomlás közben.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

13,0 g (100 mmól) ecetsav-(4-oxo)-butilésztert, 92,0 g (112,6 mmól) dimetil-ammóniumkloridot és 10,8 ml (117 mmól) 37 %-os formaldehidoldatot keverés közben egy órán át melegítünk 100^o-on. A reakcióelegyet ezután hagyjuk lehűlni, majd háromszor extraháljuk 30-30 ml dietiléterrel. A szerves fázisokat egyesítjük, telített nátriumkloridoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk. Így ecetsav-(3-formil)-but-3-enil-észtert nyerünk színtelen olajos anyag alakjában, melyet tisztítás nélkül reagáltatunk tovább.

13,5 g (95 mmól) ecetsav-(3-formil)-but-3-enil-észtert és 10,4 g (95 mmól) izociánecetsav-etilésztert csepegtetünk 0,38 g réz-(I)-oxid 50 ml benzozollal készített szuszpenziójához. Az exoterm reakció lejátszódása után a reakcióelegyet 45 percen át keverjük szobahőmérsékleten, Hyflo^R-n keresztül szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot 75 ml tetrahidrofuranban vesszük fel, 25 ml vizet adunk hozzá és 4 órán át keverjük visszafolyatás közben. Ezután szárazra pároljuk, majd kromatografáljuk, eluálószerként toluol-izopropanol (9:1) elegyet használunk. Így a 6-acetoxi-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-hexánsav-etilésztert nyerjük, barnás színű, olajos anyag alakjában.

9,19 g (35,9 mmól) 6-acetoxi-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-hexánsav-etilésztert oldunk 100 ml diklórmétánban és 3,34 ml (43,1 mmól) tionilbromidot csepegtetünk hozzá. Egy

óra múlva 10 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és 10 percen át erősen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, egymást követően vízzel, telített káliumhidrogénkarbonátoldattal és még egyszer vízzel mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a 6-acetoxi-4-bróm-metil-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük barnás színű, olajos anyag alakjában.

8,7 g (25 mmól) 6-acetoxi-4-bróm-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert és 21 ml (75 mmól) triizopropilfoszfítot (90 %-os) 80-90^o-ra melegítünk és 100 mbar nyomáson 19 órán át keverünk. A triizopropil felesleget ledesztilláljuk és a maradaéket 150 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként először etilacetátot, majd etilacetát-etanol (9:1) elegyet használunk. Így a 6-acetoxi-4-diizopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-metilésztert nyerjük sárgásszínű, olajos anyag alakjában.

2.példa:

0,415 g (1,55 mmól) 2-amino-6-hidroxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-metilésztert 3 ml vízben 24 órán át forralunk visszafolyatás közben. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot 10 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etanol-víz (1:1) elegyet használva tisztítjuk és etanolból átkristályosítjuk. Így a 2-amino-6-hidroxi-4-foszfono-metil-

hex-3-énsavat nyerjük, mely 300° -nál magasabb hőmérsékleten olvad.

3.példa:

0,5 g (1,0 mmól) 8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-4-dietil-foszfono-metil-2-formil-amino-okt-3-énsav-metilésztet 5,0 ml 6 n sósavban visszafolyatás közben forralunk 6 órán át. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, így a 2,8-diamino-4-foszfonometil-2-formil-amino-okt-3-énsavat nyerjük gumiszerű szilárd anyag alakjában, melyet acetonitrilből kristályosítunk át. A termék 128° -on olvad, bomlás közben.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

5,52 g (47 mmól) 6-amino-hexán-1-ol és 3,95 g (47 mmól) nátriumhidrogénkarbonát 100 ml aceton és 50 ml víz elegyével készített oldatához 7,06 ml (47 mmól) klór-hangyasav-benzilésztet csepegtetünk. A reakcióelegyet 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten, körülbelül 70 ml térfogatúra pároljuk be, a képződött fehér csapadékot szűrjük, körülbelül 20 ml vízzel mossuk, 250 ml metilénkloridban felvesszük, magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és a maradékot szárazra pároljuk. Így a 6-(N-benziloxi-karbonil-amino)-hexán-1-olt nyerjük, fehér kristályos anyag alakjában, mely $58-60^{\circ}$ -on olvad.

0,19 ml (2,20 mmól) oxalil-klorid 10 ml metilénkloriddal készített oldatához -50° -on keverés közben, nitrogén atmoszférában 0,32 ml (4,40 mmól) dimetilszulfoxidot csepeg-

tetünk. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük tovább és 0,5 g (2 mmól) 6-(N-benziloxi-karbonil-amino)-hexán-1-olt adunk hozzá. A reakcióelegyet 25 percen át keverjük tovább -50° -on, majd 1,78 ml (10 mmól) N-etil-N,N-diizopropil-amint csepegtetünk hozzá és 10 ml jeges vízbe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist 10 ml metilénkloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer 5-5 ml 1 n sósavval és egyszer 10 ml telített nátriumkloridoldattal mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A kapott olajos anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként hexán-etilacetát (1:1) elegyet használunk. Így a 6-(N-benziloxi-karbonil-amino)-hexanalt nyerjük.

1,5 g (17 mmól) vízmentes piperazin és 2,03 g (34 mmól) ecetsav 18,7 ml vízzel készített oldatához 2,44 g (30 mmól) 37 %-os vizes formaldehidoldatot adunk. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük 25° -on, majd 7,48 g (30 mmól) 6-(N-benziloxi-karbonil-amino)-hexanalt öntünk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át forraljuk visszafolyatás közben, majd jeges vízzel lehűtjük és kétszer 50-50 ml metilénkloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 25 ml telített nátriumhidrogénkarbonátoldattal és 25 ml telített nátriumkloridoldattal mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. Így a 6-(N-benziloxi-karbonil-amino)-2-metilén-hexanalt nyerjük, sárgásszínű folyadék alakjában.

4,0 g (155,3 mmól) 6-(N-benziloxi-karbonil-amino)-2-metilén-hexanalt és 1,62 ml (16,8 mmól) izociánecetsav-metilésztet oldunk 50 ml toluolban és 40^o-on 0,12 g 96,4 %-os réz-(I)-oxid 50 ml toluollal készített szuszpenziójához csepegtetjük. A reakcióelegyet 2,5 órán át keverjük tovább szobahőmérsékleten, szűrjük és 60 g szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként először hexán-etilacetát (1:1) elegyet, majd etilacetátot használunk. Így az 5-[6-(N-benziloxi-karbonil-amino)-hex-1-én-2-il]-oxazolin-2-karbonsav-metilésztet nyerjük, olajos anyag alakjában.

9,4 g (26,1 mmól) 5-[6-(N-benziloxi-karbonil-amino)-hex-1-én-2-il]-oxazolin-4-karbonsav-metilésztet oldunk 40 ml tetrahidrofurán és 20 ml víz elegyében, néhány csepp trietilamint adunk hozzá és 18 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk a visszamaradt olajos anyagot összesen 125 ml metilénkloridban felvesszük, magnéziumszufát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. Így a 8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-oktánsav-metilésztet nyerjük.

2,46 g (6,5 mmól) 8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-oktánsav-metilésztet 25 ml tetrahidrofuránban 5,5 ml (46 mmól) hexa-1,5-diént és -50^o-on 2,6 ml (32,5 mmól) tionilbromidot csepegtetünk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük tovább 0-5^o-on, 25 ml jéghideg telített nátriumhidrogénkarbonátoldathoz adjuk és kétszer 20-20 ml metilénkloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat 10 ml telí-

tett nátriumkloridoldattal mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A keletkezett olajos anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként hexán-etilacetát (3:1) elegyet használunk. Így a 8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-4-bróm-metil-2-formil-amino-okt-3-énsav-metilésztert nyerjük.

1,45 g (3,3 mmól) 8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-4-bróm-metil-2-formil-amino-okt-3-én-sav-metilészterhez 5 ml trietil-foszfítot adunk és 8 órán át keverjük 75^o-on. A trietil-foszfít felesleget csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így egy olajos maradékot nyerünk. Ezt szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként először etilacetátot, majd etilacetát-metanol (9:1) elegyet használunk. Így a 8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-4-dietil-foszfono-metil-2-formil-amino-okt-3-énsav-metilésztert nyerjük.

4.példa:

1,77 g (4,5 mmól) 4-diizopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-6-metoxi-hex-3-énsav-metilésztert oldunk 12 ml diklórmétánban és szobahőmérsékleten 2,32 ml (18,0 mmól) trimetil-brómszilánt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 22 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten, majd 12 ml etanol csepegtetünk hozzá, további 24 órán át állni hagyjuk, ezután forgó bepárolóban bepároljuk, a maradékot 10 ml etanolban

káliumhidrogénkarbonátoldattal és még egyszer vízzel mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a 6-(N-acetil-N-metil-amino)-4-bróm-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük sárgás-narancsszínű, olajos anyag alakjában, melyet tisztítás nélkül reagáltatunk tovább.

16,0 g (45,8 mmól) 6-(N-acetil-N-metil-amino)-4-bróm-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert és 50,3 ml (183,3 mmól) triizopropil-foszfítot (90 %-os) 80°-ra melegítünk és körülbelül 130 mbar nyomáson 18 órán át keverünk. A triizopropil-foszfít felesleget ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként etilacetát-izopropanol (7:2) elegyet használunk. Így a 6-(N-acetil-N-metil-amino)-4-diizopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük sárga, olajos anyag alakjában.

14. példa:

3,3 g (6,82 mmól) 6-benzoiloxi-4-izopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert oldunk 20 ml diklórmetánban és szobahőmérsékleten 3,52 ml (27,3 mmól) trimetil-brómszilánt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 22 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten, 20 ml etanolt csepegtetünk hozzá, további 22 órán át hagyjuk állni, bepároljuk, a maradékot 20 ml etanolban oldjuk és 20 ml propilénoxid és 20 ml etanol elegyét csepegtetjük hozzá. Egy szuszpenzió képződik, melyet egy órán át szobahőmérsékleten és további egy

órán át 0°-on keverünk, majd leszivatunk. A szárítás után nyert 2-amino-6-benzoiloxi-2-amino-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter bomlás közben olvad 236-237°-on.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

10 g (52 mmol) 4-benzoiloxi-butanalt, 4,78 g (58,6 mmol) dimetil-ammóniumkloridot és 4,6 ml (60,8 mmol) formaldehidoldatot (37 %-os) egy órán át keverünk és forralunk, visszafolyatás közben (fürdő-hőmérséklet kb. 110°). Ezután hagyjuk lehűlni és háromszor extraháljuk éterrel, a szerves fázisokat egyesítjük, telített nátriumkloridoldattal mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a 4-benzoiloxi-2-metilén-butanalt nyerjük sárgás színű, olajos anyag alakjában, melyet tisztítás nélkül reagáltathatunk tovább.

10 g (49 mmol) 4-benziloxi-2-metilén-butanalt és 5,3 ml (49 mmol) izociánecetsav-etilésztert teszünk 70 ml toluolba szobahőmérsékleten és 200 mg réz-(I)-oxidot adunk hozzá. Az exoterm reakció befejeződése után még egy órán át keverjük, Hyflo^R-en keresztül szűrjük és bepároljuk. A maradékot 50 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 10 ml vizet adunk hozzá és 3 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Ezután bepároljuk, toluolt adunk hozzá és ismét bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként toluol-etilacetát (3:2) elegyet használunk. Az így nyert 6-benzoiloxi-2-formil-

amino-3-hidroxi-4-metilén-hexánsav-etilészter barnássárga, olajos anyag.

8 g (23,9 mmól) 6-benzoil-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-hexánsav-etilésztert oldunk 80 ml diklórmétánban és szobahőmérsékleten 2,22 ml (28,6 mmól) tionilbromidot csepegtetünk hozzá. 2 óra múlva 60 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és 10 percen át erősen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, egymást követően vízzel, 1 n káliumhidrogénkarbonátoldattal és mégegyszer vízzel mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a 6-benzoiloxi-4-bróm-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük barnás színű, olajos anyag alakjában, melyet tisztítás nélkül reagáltatunk tovább.

8,4 g (21 mmól) 6-benzoiloxi-4-bróm-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert és 23 ml (84 mmól) triizopropil-foszfítot (90 %-os) 80^o-ra melegítünk és körülbelül 130 mbar nyomáson 18 órán át keverünk. A triizopropil-foszfít felesleget ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Így a 6-benzoiloxi-4-diizopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük, mely barna, olajos anyag.

15. példa:

4,0 g (8,51 mmól) 6-benzoiloxi-4-diizopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert oldunk 24 ml

diklórmétánban és szobahőmérsékleten 4,4 ml (34 mmól) trimetil-brómszilánt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 22 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten, 24 ml etanolt csepegtetünk hozzá, majd további 24 órán át hagyjuk állni, ezután forgó bepárlóban bepároljuk, a maradékot 24 ml etanolban oldjuk, majd 24 ml propilénoxid és 24 ml etanol elegyét csepegtetjük hozzá. A keletkezett szuszpenziót egy órán át szobahőmérsékleten, egy órán át 0°-on keverjük, majd leszivatjuk. Szárítás után 2,2 g fehér kristályos terméket nyerünk, mely 2-amino-6-benziloxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter és 2-amino-6-benziloxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsav keveréke. Egységes termékhez úgy jutunk, hogy a keveréket 20 ml 1 n nátriumhidroxidoldat 30 ml etanollal készített elegyével egy éjszakán át szobahőmérsékleten elszappanosítjuk, a keverék pH értékét 1 n sósavval savasra állítjuk és propilénoxiddal semlegesítjük. Mivel a termék rosszul kristályosodik, a reakcióelegyet forgó bepárlón bepároljuk, a maradékot vízben vesszük fel és 20 g szilikagélen keresztül szűrjük. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat forgó bepárlóban bepároljuk. A maradékot 10 ml terc-butanol-víz (1:1) elegyben oldjuk és fagyasztva szárítjuk. Így a 2-amino-6-benziloxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsavat nyerjük liofilizátum alakjában.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

6 g (0,2 mól) nátriumhidrid-diszperziót (80 %-os, fehér-olajban) helyezünk 120 ml vízmentes dimetilformamidba

szobahőmérsékleten és 22,2 ml (0,25 mól) 1,4-butándiolt csepegtetünk hozzá. A csepegtetés befejezése után még 30 percen át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután 23,1 ml (0,2 mól) benzilkloridot csepegtetünk lassan a reakcióelegyhez, közben enyhe exoterm folyamat észlelhető. Egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten, jég-víz keveréket adunk hozzá és éterrel kétszer extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel és telített nátriumkloridoldattal mossuk, egyesítjük, magnézium szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot vízsugárszivattyús vákuumban egy 10 cm-es Vigreux-kolonnán frakcionáltan desztilláljuk. Így a 4-benziloxi-butanolt nyerjük, mely 22 mbar nyomáson 161-162^o-on forr.

36,6 g (170 mmól) piridinium-klórkromátot teszünk 120 ml diklórmétánba szobahőmérsékleten nitrogén atmoszférában és 20,4 g (113 mmól) 4-benziloxi-butanol 20 ml diklórmétánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegy gyorsan sötétedik és a reakció enyhén exoterm. A reakcióelegyet három és fél órán át keverjük szobahőmérsékleten. A felső diklórmétános fázist dekantáljuk és forgó bepárlóban bepároljuk. A maradékot 100 g szilikagélen keresztül szűrjük. A terméket tartalmazó frakciókat forgó bepárlón bepároljuk és nagyvákuumban egy 10 cm-es Vigreux-kolonnán desztilláljuk. Így a 4-benzoiloxi-butanolt nyerjük, mely 0,1 mbar nyomáson 72-73^o-on forr.

8,0 g (44,9 mmól) 4-benziloxi-butanalt, 4,12 g (50,6 mmól) dimetil-ammóniumkloridot és 3,95 ml (52,6 mmól) 37 %-os formaldehidoldatot keverés közben egy órán át 110° fürdő-hőmérsékleten tartunk. Ezután hagyjuk lehűlni és háromszor extraháljuk éterrel. A szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, egyesítjük, magnéziumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Így a 4-benziloxi-2-metilén-butanalt nyerjük szintelen, olajos anyag alakjában, melyet tisztítás nélkül reagáltathatunk tovább.

8,0 g (42 mmól) 4-benziloxi-2-metilén-butanalt és 4,57 ml (50,6 mmól) izociánecetsav-etilésztert teszünk 60 ml toluolba és 200 mg réz-(I)-oxidot adunk hozzá. Az exoterm reakció befejeződése után a reakcióelegyet 2 órán át keverjük tovább, Hyflo^R-en keresztül szűrjük és bepároljuk. A maradékot 50 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 10 ml vizet adunk hozzá és 3 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Ezután szárazra pároljuk, toluolt adunk hozzá és ismét bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként toluol-etilacetát (3:2) elegyet használunk, így a 6-benziloxi-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-hexánsav-etilésztert nyerjük vörösesbarna, olajos anyag alakjában.

7,0 g (21,8 mmól) 6-benziloxi-3-hidroxi-4-metilén-hexánsav-etilésztert oldunk 70 ml diklórmétánban és szobahőmérsékleten 2,0 ml (26,1 mmól) tionilbromidot csepegtetünk hozzá. 2 óra múlva 40 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és 10 percen át erősen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk,

egymást követően vízzel, 1 n káliumhidrogénkarbonátoldattal és mégegyszer vízzel mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a 6-benziloxi-4-bróm-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük vörösesbarna olajos anyag alakjában, melyet tisztítás nélkül reagáltatunk tovább.

7,9 g (20,5 mmól) 6-benziloxi-4-bróm-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert és 22,5 ml (82,2 mmól) triizopropil-foszfítot (90 %-os) 80^o-ra melegítünk és körülbelül 130 mbar nyomáson 18 órán át keverünk. A triizopropil-foszfít felesleget forgó bepárlóban ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként etilacetátot használunk. Így a 6-benzoil-4-diizopropil-foszfonometil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük sárgás színű, olajos anyag alakjában.

16. példa:

3,15 g (6,84 mmól) 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-5-diizopropil-foszfono-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert oldunk 17 ml diklórmétánban és szobahőmérsékleten 3,54 ml (27,3 mmól) trimetil-brómszilánt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten, 17 ml etanolt csepegtetünk hozzá, további 18 órán át hagyjuk állni, ezután forgó bepárlóban bepároljuk, a maradékot 12 ml

etanolban oldjuk és az oldathoz 3 ml propilénoxid és 3 ml etanol elegyét öntjük. A keletkezett szuszpenziót további 2 órán át szobahőmérsékleten és 2 órán át jéggel történő hűtés közben keverjük, majd leszivatjuk. Így a 2-amino-4-(1-acetil-piperidin-4-il)-5-foszfono-pent-3-énsav-etilésztert nyerjük, mely bomlás közben olvad 225° -on.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

3,95 g (23,3 mmól) 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etanolt, 2,12 g (26,3 mmól) dimetil-ammóniumkloridot és 3 ml (40 mmól) 37 %-os formaldehidoldatot keverés közben 2 órán át melegítünk 110° -on. A reakcióelegyet lehűlés után többször extraháljuk dietiléterrel. A szerves fázisokat egyesítjük, telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-propenalt nyerjük, sárgás színű olajos anyag alakjában, melyet tisztítás nélkül reagáltathatunk tovább.

2,9 g (16,0 mmól) 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-propenalt és 1,75 ml (16mmól) izociánecetsav-etilésztert oldunk 13 ml toluolban és 46 mg réz-(I)-oxidot adunk hozzá. Az exoterm reakció befejeződése után a reakcióelegyet még két órán át keverjük tovább, Hyflo^R-en keresztül szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot 13 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 6 ml vizet adunk hozzá és 2 órán át forraljuk keverés és visszafolyatás közben. Ezután szárazra pároljuk, toluolt adunk hozzá és ismét bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát-metanol (9:1) elegyet

használunk. Így a 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-formil-amino-3-hidroxi-pent-4-énsav-etilésztert nyerjük sárgásbarna, olajos anyag alakjában.

3,3 g (10,5 mmól) 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-formil-amino-3-hidroxi-pent-4-énsav-etilésztert oldunk 25 ml 1,2-diklór-etánban és szobahőmérsékleten 0,98 ml (12,6 mmól) tionilbromidot csepegtetünk hozzá. Másfél óra múlva a reakcióelegyhez 20 ml vizet adunk és 15 percen át erősen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, egymást követően vízzel, 1 n káliumhidrogénkarbonátoldattal és még egyszer vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-5-bróm-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert nyerjük vörösesbarna, olajos anyag alakjában.

2,68 g (7,14 mmól) 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-5-bróm-2-formil-amino-pent-3-én-sav-etilésztert és 7,5 ml (28,5 mmól) triizopropil-foszfítot (90 %-os) 80⁰-ra melegítünk és körülbelül 130 mbar nyomáson 18 órán át keverünk. A triizopropil-foszfít felesleget csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként etilacetát-metanol (9:1) elegyet használunk. Így a 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-5-diizopropil-foszfono-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert nyerjük sárgás színű, olajos anyag alakjában.

17. példa:

1 g (2,17 mmól) 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-5-diizopropil-foszfono-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert 20 ml 6 n sósavban 8 órán át forralunk visszafolyatás közben. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, a maradékot 25 ml etanolban oldjuk. 3 ml propilénoxidot öntünk hozzá, 2 órán át szobahőmérsékleten és egy órán át jéggel történő hűtés közben keverjük, a keletkezett szuszpenziót leszivatjuk. Így a 2-amino-4-(piperidin-4-il)-5-foszfono-pent-3-énsavat nyerjük, mely bomlás közben, 212^o-on olvad.

18. példa:

0,68 g (1,49 mmól) 5-benziloxi-4-diizopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert oldunk 10 ml diklórmétánban és szobahőmérsékleten 0,8 ml (6 mmól) trimetil-brómszilánt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 6 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten, 10 ml etanolt csepegtetünk hozzá, további 18 órán át állni hagyjuk, ezután bepároljuk, a maradékot 5 ml etanolban oldjuk és 5 ml propilénoxid és 5 ml etanol elegyét csepegtetjük hozzá. A keletkezett szuszpenziót két órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd leszivatjuk. A szárítás után nyert 2-amino-5-benziloxi-4-foszfono-metil-pent-3-énsav-etilészter bomlás közben olvad 218-220^o-on.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

3,0 g (62,4 mmól) 50 %-os ásványi olajjal készített nátriumhidrid diszperziót teszünk 50 ml tetrahidrofurán és 40 ml dimetilformamid elegyébe, 0°-on lassan 10,0 g (62,4 mmól) 3-hidroxi-2-metilén-propionaldehid-dietilacetil 10 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk hozzá és 2 órán át keverjük 0°-on. Ezután 15 ml tetrahidrofuránnal és 10 ml dimetilformamiddal hígítjuk és további két órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután 7,2 ml (62,4 mmól) benzilklorid 10 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk hozzá 0°-on és 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, háromszor extraháljuk etilacetáttal és a szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként metilénkloridot használunk, így a 3-benziloxi-2-metilén-propionaldehid-dietilacetált nyerjük halványsárga folyadék alakjában.

4,8 g (19,1 mmól) 3-benziloxi-2-metilén-propionaldehid-dietilacetál és 0.36 g (1,9 mmól) p-toluol-szulfonsav-monohidrátot 3 órán át keverünk 60 ml acetonban. A reakcióelegyet 400 ml metilénkloriddal hígítjuk, 1 n káliumhidrogénkarbonátoldattal és telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó 3-benziloxi-2-metilén-propanalt (sárga folyadék) tisztítás nélkül helyezünk 2,1 ml (19 mmól) izociánecetsav-

etilészterrel együtt 25 ml toluolba szobahőmérsékleten, majd 50 mg réz-(I)-oxidot adunk hozzá. Az exoterm reakció befejeződése után a reakcióelegyet még egy órán át keverjük szobahőmérsékleten, Hyflo^R-en keresztül szűrjük és bepároljuk. A maradékot 25 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 5 ml vizet adunk hozzá és 4 órán át forraljuk visszafolyatás közben. A reakcióelegyet bepároljuk, toluolt adunk hozzá és ismét bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként toluol-etilacetát (1:1) elegyet használunk és ezután dietiléterből kristályosítjuk, így az 5-benziloxi-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-pentánsav-etilésztert nyerjük, mely 112-114^o-on olvad.

1,0 g (3,25 mmól) 5-benziloxi-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-pentánsav-etilésztert szuszpendálunk 30 ml 1,2-diklór-etánban és szobahőmérsékleten 0,38 ml (4,9 mmól) tionilbromidot csepegtetünk hozzá. 45 perc múlva a sárga oldathoz 20 ml vizet adunk és 15 percen át erősen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így az 5-benziloxi-4-bróm-metil-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert nyerjük sárgás színű, olajos anyag alakjában, melyet nyers állapotban reagáltatunk tovább.

1,14 g (3,1 mmól) 5-benziloxi-4-bróm-metil-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert és 10 ml (38,5 mmól) triizopropil-foszfítot (95 %-os) 80^o-ra melegítünk és körülbelül 130 mbar nyomáson három és fél órán át keverünk. A triizopro-

pil-foszfít felesleget ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként etilacetátot használunk. Így az 5-benziloxi-4-diizorpoil-foszfonometil-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert nyerjük, sárgás színű, olajos anyag alakjában.

19. példa:

1,10 g (2,8 mmól) 5-etoxi-4-diizopropil-foszfonometil-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert oldunk 20 ml diklórmetánban és szobahőmérsékleten 1,6 ml (12,3 mmól) trimetilbrómszilánt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 7 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten, 2 ml etanolt csepegtetünk hozzá, további 15 órán át hagyjuk állni, majd bepároljuk, a maradékot 10 ml etanolban oldjuk és 10 ml propilénoxid és 10 ml etanol elegyét csepegtetjük hozzá. A képződött szuszpenziót 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten majd leszivatjuk. A nyert 5-etoxi-2-amino-4-foszfonometil-pent-3-énsav-etilészter szárítás után 217-218^o-on olvad bomlás közben.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

50 g (283 mmól) 3-etoxi-propionaldehid-dietilacetált, 27,3 g (335 mmól) dimetil-ammóniumkloridot és 30 ml (392 mmól) 36 %-os formaldehidoldatot keverés közben 2 órán át melegítünk 110^o-on. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni majd háromszor extraháljuk dietiléterrel. A szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, egyesítjük, nátriumsulfát

felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. Így a 2-etoxi-propanalt nyerjük sárga folyadék alakjában, melyet tisztítás nélkül reagáltathatunk tovább.

4,2 g (36,1 mmól) 2-etoxi-propanalt és 4,4 ml (40 mmól) izociánecetsav-etilésztert oldunk 50 ml toluolban és 200 mg réz-(I)-oxidot adunk hozzá. Az exoterm reakció befejeződése után a reakcióelegyet egy órán át keverjük tovább, Hyflo^R-en keresztül szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 12 ml vizet adunk hozzá és egy órán át forraljuk visszafolytatás közben. Ezután szárazra pároljuk, toluolt adunk hozzá és ismét bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként toluol-izopropanol (9:1) elegyet használunk. Így az 5-etoxi-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-pentánsav-etilésztert nyerjük sárga, olajos anyag alakjában.

3,70 g (15,1 mmól) 5-etoxi-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-pentánsav-etilésztert oldunk 100 ml 1,2-diklór-etánban és szobahőmérsékleten 1,8 ml (22,8 mmól) tionilbromidot csepegtetünk hozzá. Egy óra múlva 100 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és 15 percen át erősen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, egymást követően 1 n káliumhidrogénkarbonátdattal, és nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így az 5-etoxi-4-bróm-metil-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert nyerjük sárgásbarna, olajos anyag alakjában, melyet nyers állapotban reagáltatunk tovább.

3,12 g (10,1 mmól) 5-etoxi-4-bróm-metil-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert és 30 ml (118 mmól) triizopropil-foszfítot (90 %-os) 80^o-ra melegítünk és körülbelül 130 mbar nyomáson 7 órán át keverünk. A triizopropil-foszfít felesleget ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként metilénoxid-metanol elegyet (97:3 - 95:5) használunk. Így az 5-etoxi-4-diizopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-pent-3-énsav-etilésztert nyerjük sárga, olajos anyag alakjában.

20. példa:

Egyenként 50 mg 2-amino-6-hidroxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsavat vagy valamely sóját, például nátriumsóját tartalmazó tablettákat a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (10000 tablettá)

Hatóanyag	500,0 g
Laktóz	500,0 g
Burgonyakeményítő	352,0 g
Zselatin	8,0 g
Talkum	60,0 g
Magnéziumsztearát	10,0 g
Szilíciumdioxid (erősen diszpergált)	20,0 g
Etanol	szükség szerint

A hatóanyagot a laktózzal és 292 g burgonyakeményítővel keverjük össze, a keveréket a zselatin etanolos oldatával benedvesítjük és egy szitán át granuláljuk. Szárítás után a maradék burgonyakeményítőt, a magnéziumsztearátot, a talkumot és a szilíciumdioxidot hozzákeverjük és a keveréket egyenként 145,0 mg tömegű és 50,0 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákká préseljük, melyek kívánt esetben az adagolás finomítása céljából osztórovátkával lehetnek ellátva.

21. példa:

Egyenként 100-100 mg 2-amino-6-hidroxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsavat vagy valamely sóját, például nátriumsóját tartalmazó, lakkal bevont tablettákat a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 lakkozott tablettára)

Hatóanyag	100,0 g
Laktóz	100,0 g
Kukoricakeményítő	70,0 g
Talkum	8,5 g
Kalciumsztearát	1,5 g
Hidroxipropil-metilcellulóz	2,36 g
Sellak	0,64 g
Víz és metilén-klorid	szükség szerint

A hatóanyagot, laktózt és 40 g kukoricakeményítőt összekeverünk és 15 g kukoricakeményítőből és vízből melegítés közben előállított csirízzel benedvesítjük és granuláljuk. A granulátumot szárítjuk, hozzáadjuk a maradék kukoricakeményítőt, talkumot és a kalciumsztearátot és a granulátummal összekeverjük. A keveréket egyenként 280 mg tömegű tablettákká préseljük és ezeket a hidroxipropil-metilcellulóz és a sellak metilénkloriddal készített oldatával lakkozzuk. A tabletták végső tömege 238 mg.

22. példa:

Egyenként 100-100 mg hatóanyagot, például 2-amino-6-hidroxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsavat vagy valamely sóját, például nátriumsóját tartalmazó zselatin-kapszulákat például a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 kapszulára)

Hatóanyag	100,0 g
Laktóz	250,0 g
Mikrokristályos cellulóz	30,0 g
Nátriumlaurilszulfát	2,0 g
Magnéziumsztearát	8,0 g

A nátriumlaurilszulfátot egy 0,2 mm lyukméretű szitán keresztül a liofilizált hatóanyaghoz szitáljuk. A két komponenst alaposan összekeverjük. Ezután először a laktózt szitáljuk hozzá egy 0,6 mm lyukméretű szitán, majd a mikrokristályos cellulózt egy 0,9 mm lyukméretű szitán. Ezután 10 percen át ismét alaposan keverjük. Végül a megnéziumsztearátot szitáljuk hozzá egy 0,8 mm lyukméretű szitán. További 3 percen át keverjük, majd a kapott keverékből 390-390 mg-t töltünk 0 nagyságú zselatin -kapszulákba.

23. példa:

Hatóanyagként 2-amino-6-hidroxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsavat vagy valamely sóját például nátriumsóját tartalmazó 0,2 %-os injekcióoldatot vagy infúziót a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 ampullára)

Hatóanyag	5,0 g
Nátriumklorid	22,5 g
Foszfátpuffer pH=7,4	300,0 g
Ionmentesített víz	2500,0 ml-re történő feltöltéshez

A hatóanyagot és a nátriumkloridot 1000 ml vízben oldjuk és egy mikroszűrőn keresztül szűrjük. Ezután hozzáadjuk a pufferoldatot és vízzel 2500 ml-re töltjük fel. A kapott oldatból 1,0-1,0 vagy 2,5-2,5 ml-t töltünk üvegampullákba, melyek így 2,0 illetve 5,0 mg hatóanyagot tartalmaznak.

24. példa:

Az 1-19. példákban leírt eljárásokhoz hasonlóan állíthatjuk elő a következő vegyületeket:

2-amino-8-hidroxi-4-foszfono-metil-okt-3-énsav-etilészter, bomlás közben olvad $230-233^{\circ}$ -on;

2-amino-6-hidroxi-5-hidroxi-metil-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter, olvadáspontja $177-180^{\circ}$, és

2-amino-10-hidroxi-4-foszfono-metil-dec-3-énsav-etilészter, bomlás közben olvad $243-244^{\circ}$ -on.

25. példa:

A 20-23. példákban leírtak szerint állíthatunk elő olyan gyógyászati készítményeket, melyek bármely más, az 1-19. és 24. példák szerint előállított hatóanyagot tartalmaznak.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű telítetlen amino-karbonsav-származékok - mely képletben

R_1 egy adott esetben acilezett vagy alifás- vagy aralifás-csoporttal éterezett hidroxicsoporttal, halogénatommal, adott esetben acilezett és/vagy alifás csoporttal szubsztituált aminocsoporttal vagy egy aza-, diaza-, azoxa- vagy oxa-cikloalifás csoporttal szubsztituált alifás vagy egy szénatomon keresztül kapcsolódó oxa-cikloalifás vagy adott esetben alifás csoporttal N-szubsztituált vagy N-acilezett aza-cikloalifás szénhidrogéncsoport és

R_2 szabad vagy észterezett karboxicsoport - és sóik előállítására azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületben - ahol Z_1 , Z_2 adott esetben védett hidroxicsoport, Z_3 egy adott esetben védett vagy acilezett vagy alifás vagy aralifás csoporttal éterezett hidroxicsoporttal, halogénatommal, adott esetben védett vagy acilezett és/vagy alifás csoporttal szubsztituált aminocsoporttal vagy egy aza-, diaza-, azoxa- vagy oxa-cikloalifás csoporttal szubsztituált alifás vagy egy szénatomon keresztül kapcsolódó oxa-ciklo-alifás vagy adott esetben védett vagy alifás csoporttal N-szubsztituált vagy N-acilezett aza-cikloalifás szénhidrogéncsoport és Z_4 védett aminocsoport - a Z_4 védett aminocsoportot és amennyiben az Z_3 csoport al-

kotórészeként ilyen előfordul aminocsoporttá, és amennyiben előfordul a Z_1 , Z_2 védett hidroxilcsoportot és/vagy amennyiben a Z_3 csoport alkotórészeként ilyen előfordul hidroxicsoporttá alakítjuk, és amennyiben előfordul egy védett aza-cikloalifás Z_3 szénhidrogéncsoport ezt felszabadítjuk, és kívánt esetben egy keletkezett (I) általános képletű vegyületet más (I) általános képletű vegyületté alakítunk, egy találmány szerint nyert izomerekeveréket a komponensekre választunk szét és mindenkor az előnyös izomert különítjük el és/vagy egy találmány szerint nyert szabad vegyületet sóvá vagy egy találmány szerint nyert sót a megfelelő szabad vegyületté alakítunk.

2. Az 1.igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 egy adott esetben alifás vagy aralifás csoporttal éterezett hidroxicsoporttal, adott esetben alifás csoporttal szubsztituált aminocsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált szénhidrogéncsoport és R_2 szabad vagy észterezett karboxicsoport, azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületben - ahol Z_1 , Z_2 adott esetben védett hidroxicsoport, Z_3 egy adott esetben védett vagy alifás vagy aralifás csoporttal éterezett hidroxicsoporttal, adott esetben védett vagy alifás csoporttal szubsztituált aminocsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport és Z_4 védett amino-

csoport - a Z_4 védett aminocsoportot és amennyiben a Z_3 csoport alkotórészeként ilyen előfordul, aminocsoporttá, és amennyiben előfordul, a Z_1 , Z_2 védett hidroxicsoportot és/vagy amennyiben a Z_3 csoport alkotórészeként ilyen előfordul, hidroxicsoporttá alakítjuk, és kívánt esetben egy keletkezett (I) általános képletű vegyületet más (I) általános képletű vegyületté alakítunk, egy találmány szerint nyert izomerkeveréket a komponensekre választunk szét és mindenkor az előnyös izomert különítjük el és/vagy egy találmány szerint nyert szabad vegyületet sóvá vagy egy találmány szerint nyert sót a megfelelő szabad vegyületté alakítunk.

3. Az. 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 mono- vagy dihidroxi-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkanoiloxi-(rövidszénláncú)-alkil-, benzoiloxi-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkoxi-(rövidszénláncú)-alkil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-(rövidszénláncú)-alkil-, halogén-(rövidszénláncú)-alkil-, amino-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkanoil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, N-(rövidszénláncú)-alkil-N-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, 5-7 tagú aza-cikloalkil-(rövidszénláncú)alkilcsoport, melynek aza-cikloalkil-része a nitrogén- vagy egy szénatomon keresz-

tül kapcsolódik és az utóbbi esetben, adott esetben N-(rövidszénláncú)-alkilezett, N-(rövidszénláncú)-alkanoilezett vagy egy a fenil-részben adott esetben szubsztituált benzoilcsoporttal N-szubsztituált lehet, 5-7 tagú diaza-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, melynek diaza-cikloalkil-része egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik és adott esetben N'(rövidszénláncú)-alkilezett, N'-(rövidszénláncú)-alkanoilezett vagy egy a fenil-részben adott esetben szubsztituált benzoilcsoporttal N'-szubsztituált lehet, 5-7 tagú a nitrogénatomon keresztül kapcsolódó azoxa-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, 5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó oxa-cikloalkil-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, 5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó, adott esetben N-(rövidszénláncú)-alkilezett, N-(rövidszénláncú)-alkanoilezett vagy egy a fenil-részben adott esetben szubsztituált benzoilcsoporttal N-szubsztituált aza-cikloalkilcsoport vagy 5-7 tagú egy szénatomon keresztül kapcsolódó oxa-cikloalkilcsoport és R_2 karboxi-, rövidszénláncú alkoxi-karbonilcsoport, 4-7 tagú cikloalkoxi-karbonil- vagy fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonilcsoport, ahol az említett R_1 és/vagy R_2 csoportokban adott esetben jelenlevő fenilcsoportok szubsztituálatlanok vagy rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxicssoporttal, halogénatommal, ciano-, és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono-, di- vagy triszubsztituáltak lehetnek, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkoxil-(rövidszénláncú)-alkil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxil-(rövidszénláncú)-alkil-, amino-(rövidszénláncú)-alkil-, rövidszénláncú alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú)-alkil-, N,N-(rövidszénláncú)-alkilén-amino- illetve N,N-(aza- vagy oxa-/rövidszénláncú/-alkilén)-amino-(rövidszénláncú)-alkil- vagy halogén-(rövidszénláncú)-alkilcsoport és R_2 karboxil-, rövidszénláncú alkoxil-karbonil-, 4-7 tagú cikloalkoxil-karbonil- vagy fenil-(rövidszénláncú)-alkoxil-karbonilcsoport, ahol az említett R_1 és/vagy R_2 csoportokban adott esetben jelenlevő fenilcsoportok szubsztituálhatatlanok vagy rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxilcsoporttal, halogénatommal, ciano és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono-, di- vagy triszubsztituáltak lehetnek, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, dihidroxil-(2-7 szénatomos)-alkilcsoport, 2-7 szénatomos alkanoiloxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, a fenil-részben adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxilcsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal ciano- és/vagy trifluor-

metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált benzoiloxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, egy a fenil-részben adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, halogén-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport mely csoportokban a halogénatom klór- vagy főként brómatomot jelent, amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport 1-4 szénatomos alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, , 2-7 szénatomos alkanoil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, di-(1-7 szénatomos alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, 5-7 tagú aza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, aza-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, N-(1-4 szénatomos)-alkil-aza-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, N-(1-4 szénatomos)-benzoil-aza-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, diaza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkil-, N'-(1-4 szénatomos)-alkil-diaza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkil- vagy N'-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalk-1-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, 5-7 tagú azoxa-cikloalk-1-il-(1-7 szén-

atomos)-alkilcsoport, 5-7 tagú oxa-cikloalk-3-il-(1-7 szénatomos)-alkil- vagy -4-il-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, 5-7 tagú aza-cikloalk-3-il- illetve -4-il- vagy 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalk-3-il- illetve -4-il- vagy a fenil-részben adott esetben szubsztituált N-benzoil-aza-cikloalk-3-il- vagy -4-ilcsoport, vagy 5-7 tagú oxa-cikloalk-3-il- illetve -4-ilcsoport, és R_2 karboxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, 5-7 tagú ciklo-alkoxi-karbonilcsoport vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal ono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

6. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport 1-4 szénatomos alkoxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, egy a fenil-részben adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, 2-7 szénatomos alkanoil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, di-(1-7 szénatomos)-

-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, 5-7 tagú N,N-alkilén-amino-(1-7 szénatomos)-alkil- illetve N,N-(-aza- vagy oxa-alkilén)-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, halogén-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, mely csoportokban a halogénatom klór- vagy főként fluoratomot jelent és R_2 karboxicsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, 5-7 tagú ciklo-alkoxi-karbonilcsoport, vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, előállítására, mely képletben R_1 hidroxí-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport a fenil-részben adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált benzoiloxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, a fenil-részben adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, halogén-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, ahol ahalogénatom, klór- vagy főként fluoratomot jelent, amino-(4-7

szénatomos)-alkilcsoport, N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, 5-7 tagú aza-cikloalk-3-il- illetve -4-il- vagy 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-ciukloalk-3-il- illetve -4-ilcsoport, és R_2 karboxicsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal vagy ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás főként olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, egy a fenilrészben adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono-, di- vagy trisubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, vagy halogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, ahol a halogénatom klór- vagy főként fluoratomot jelent és R_2 karboxicsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, 5-7 tagú cikloalkoxi-karbonilcsoport, vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, ciano- és/vagy trifluor-metilcso-

porttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

9. A 2. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, mely képletben R_1 1-4 szénatomos alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, 2-7 szénatomos alkanoil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, di-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport vagy 5-7 tagú N,N-(aza- vagy oxa-alkilén)-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport és R_2 karboxicssoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, 5-7 tagú cikloalkoxi-karbonil- vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, ciano és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxil-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, benzoiloxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, amino-(4-7 szénatomos)-alkil-, N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-N-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(2-7 szénatomos)-alkilcsoport, 5-7 tagú aza-cikloalk-3-il- illetve

-4-il- vagy 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-aza-cikloalk-3-il- illetve -4-ilcsoport, halogén-(1.4 szénatomos)-alkilcsoport, ahol a halogénatom klór- vagy fluoratomto jelent, és R_2 karboxicssoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, mely képletben R_1 2-hidroxi-etil-, 3-hidroxi-propil-, hidroxi-metil-, metoxi-metil-, etoxi-metil-, 2-metoxi-etil-, 2-benziloxi-etil-, benziloxi-metil-, 2-benziloxi-etil-, 4-amino-butil-, 6-amino-hexil-, 2-(N-acetil-N-metil-amino)-etil-, piperidin-4-il-, 1-acetil-piperidin-4-il- vagy 2-fluor-etilcsoport és R_2 karboxicssoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, mely képletben R_1 amino-(4-7 szénatomos)-alkil, N-(1-4 szénatomos)-alkanoil-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-(1-7 szénatomos)-alkilcsoport, piperidin-4-il- vagy 1-(2-7 szénatomos)-alkanoil-piperidin-4-ilcsoport és R_2 karboxicssoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, mely képletben R_1 hidroxil-(1-4 szénatomos)-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxil-(1-4 szénatomos)-alkil-, benzoiloxil-(1-4 szénatomos)-alkil- vagy halogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport és R_2 karboxilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxil-karbonilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

14. A 2. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, mely képletben R_1 amino-(4-7 szénatomos)-alkilcsoport és R_2 karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxil-karbonil- vagy adfott esetben 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxilcsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, ciano és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxil-karbonilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

15. A 2. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, mely képletben R_1 1-4 szénatomos alkoxil-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport, hidroxil-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport vagy halogén-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport és R_2 karboxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxil-karbonilcsoport vagy egy, adott esetben 1-4 szénatomos

alkil-, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, legfeljebb 35 atomszámú halogénatommal, ciano és/vagy trifluor-metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

16. A 2. igénypont szerinti eljárás 2-amino-6-hidroxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

17. A 2. igénypont szerinti eljárás 2-diamino-6-hidroxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

18. A 2. igénypont szerinti eljárás 2,10-diamino-4-foszfono-metil-dec-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

19. A 2. igénypont szerinti eljárás 2,8-diamino-4-foszfono-metil-okt-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

20. A 2. igénypont szerinti eljárás 2-amino-6-metoxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

21. A 2. igénypont szerinti eljárás 2-amino-6-fluor-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

22. A 2. igénypont szerinti eljárás 2-amino-6-metoxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

23. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-6-benzoiloxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

24. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-7-hidroxi-4-foszfono-metil-hept-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

25. Az 12. igénypont szerinti eljárás 2-amino-7-hid-roxi-4-foszfono-metil-hept-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

26. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-6-benziloxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

27. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-(N-acetil-N-metil-amino)-2-amino-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

28. Az 1. igénypont szerinti eljárás (1-acetil-piperidin-4-il)-2-amino-5-foszfono-pent-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

29. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2,10-diamino-4-foszfono-metil-dec-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

30. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-6-fluor-4-foszfono-metil-hex-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

31. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-5-hidroxi-4-foszfono-metil-pent-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

32. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-5-hidroxi-4-foszfono-metil-pent-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

33. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-5-benziloxi-4-foszfono-metil-pent-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

34. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-5-benziloxi-4-foszfono-metil-pent-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

35. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-8-hidroxi-4-foszfono-metil-okt-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

36. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-8-hidroxi-4-foszfono-metil-okt-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

37. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-6-(N-metil-amino)-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

38. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-6-(N-metil-amino)-4-foszfono-metil-hex-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

39. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-4-(piperidin-4-il)-5-foszfono-metil-pent-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

40. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-4-(piperidin-4-il)-5-foszfono-metil-pent-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

41. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5-etoxi-2-amino-4-foszfono-metil-pent-3-énsav vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

42. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5-etoxi-2-amino-4-foszfono-metil-pent-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

43. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-8-hidroxi-4-foszfono-metil-okt-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

44. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-6-hidroxi-5-hidroxi-metil-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

45. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-amino-10-hid-roxi-4-foszfono-metil-dec-3-énsav-etilészter vagy valamely sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

46. Eljárás kalcium-anyagcserét befolyásoló gyógyszer-készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1., 3., 5., 7., 10-13. és 22-45. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet - mely képletben R_1 és R_2 az 1. igénypontban megadott jelentésű - az önmagában ismert módon, egymagában vagy a gyógyszer készítésénél szokásos gyógyászati segédanyagokkal, adott esetben más gyógyszerhatóanyagokkal együtt tablettá, kapszula, pirula kúp, emulzió, injekcióoldat vagy infúzió vagy más ismert gyógyszeralakokká alakítunk.

47. Eljárás kalcium-anyagcserét befolyásoló gyógyszer-készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a 2., 4., 6., 8., 9. és 14-21. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet - mely képletben R_1 és R_2 az 1. igénypontban megadott jelentésű - az önmagában ismert módon, egymagában vagy a gyógyszer készítésénél szokásos gyógyászati segédanyagokkal, adott esetben más gyógyszer-hatóanyagokkal együtt tablettá, kapszula, pirula, kúp, emulzió, injekcióoldat vagy infúzió vagy más ismert gyógyszeralakokra dolgozunk fel.

+ 268 777
G52

S.B.G. & K.
A HUNGÁRI SZÖVETSÉGI KÖZTARSASÁG
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 184323
Kovács János

P9006210

- 50 -

SZÉTELELI
MÉLDÁNYSZÉTELELI
MÉLDÁNY

oldjuk és 2 ml propilénoxid és 2 ml etanol elegyét öntjük hozzá. Így egy szuszpenzió képződik, melyet 2 órán át szobahőmérsékleten, további két órán át jéggel történő hűtés közben keverünk és leszivatunk. A keletkezett 2-amino-6-metoxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter 242^o-on olvad, bomlás közben.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

19,7 g (193 mmól) 4-metoxi-butanalt, 17,7 g (217 mmól) dimetil-ammóniumkloridot és 17,0 ml (226 mmól) 37 %-os formaldehidoldatot keverés közben, 3 órán át melegítünk 100^o-on. Lehűtés után háromszor extrahálunk dietiléterrel. A szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, egyesítjük, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. Így a 4-metoxi-2-metilén-butanalt nyerjük sárgásszínű, olajos anyag alakjában, melyet tisztítás nélkül használunk fel a következő reakcióban.

16,5 g (144,5 mmól) 4-metoxi-2-metilén-butanalt és 15,8 ml (144,5 mmól) izociánecetsav-etilésztert oldunk 145 ml toluolban és 400 mg réz-(I)-oxidot adunk hozzá. Az exoterm reakció befejeződése után a reakcióelegyet még két órán át keverjük tovább, Hyflo^R-en keresztül szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot 145 ml tetrahidrofuranban felvesszük, 33 ml vizet adunk hozzá és toluollal ismét bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként toluol-etanol (95:5) elegyet használunk, így a 2-formil-amino-3-hid-

roxí-6-metoxi-4-metilén-hexánsav-etilésztert nyerjük vörösesbarna, olajos anyag alakjában.

19,0 g (77,5 mmól) 2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-hexánsav-etilésztert oldunk 190 ml 1,2-diklór-etánban és szobahőmérsékleten 7,20 ml (93,0 mmól) tionilbromidot csepegtetünk hozzá. 45 perc múlva 100 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és 10 percen át erősen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk és egymást követően vízzel, 1 n káliumhidrogén-karbonátoldattal és még egyszer vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a 4-bróm-metil-2-formil-amino-6-metoxi-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük vörösesbarna, olajos anyag alakjában.

3,38 g (11,0 mmól) 4-bróm-metil-2-formil-amino-6-metoxi-hex-3-énsav-etilésztert és 12,0 ml (44 mmól) triizopropil-foszfítot (96 %-os) 80^ora melegítünk és körülbelül 130 mbar nyomáson, 18 órán át keverünk. A tionilbromid felesleget csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként etilacetátot használunk. Így a 4-diizopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-6-metoxi-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük sárgásszínű, olajos anyag alakjában.

5.példa:

0,98 g (3,5 mmól) 2-amino-6-metoxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilésztert 7 ml vízben 17 órán át forralunk

viesszafoiyatás közben. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot víz-etanol elegyből átkristályosítjuk. Így a 2-amino-6-metoxi-4-foszfono-metil-hex-3-énsavat nyerjük, mely bomlás közben olvad 214⁰-on.

6. példa:

0,52 g (1,36 mmól) 4-diizopropil-foszfono-metil-6-fluor-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert oldunk 3,5 ml diklórmétánban és szobahőmérsékleten 0,7 ml (5,45 mmól) trimetil-brómszilánt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 24 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten, ezután 3,5 ml etanot csepegtetünk hozzá, ismét hagyjuk 24 órán át állni, majd forgó bepárlón bepároljuk. A maradékot 2,4 ml etanolban oldjuk és az oldathoz 0,6 ml propilénoxid és 0,6 ml etanol elegyét öntjük. Így egy szuszpenzió képződik, melyet további két órán szobahőmérsékleten ezután peddig két órán át jéggel történő hűtés közben keverünk, majd leszivatjuk. Így a 2-amino-6-fluor-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük, mely bomlás közben olvad 222⁰-on.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

2,4 g (26,6 mmól) 4-fluor-butanalt, 2,44 g (30,0 mmól) dimetil-ammoniumkloridot és 2,34 ml (31,1 mmól) 37 %-os formaldehidoldatot 2 órán át melegítünk keverés közben 100⁰-on. Ezután lehűtjük és háromszor extraháljuk dietiléterrel. A szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal mossuk,

egyesítjük, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. Így a 4-fluor-2-metilén-butanalt nyerjük sárgásszínű, olajos anyag alakjában, melyet a következő reakcióban tisztítás nélkül használunk fel.

1,43 g (14,0 mmól) 4-fluor-2-metilén-butanalt és 1,53 g (14,0 mmól) izociánecetsav-etilésztert oldunk 14 ml toluolban és 40 mg réz-(I)-oxidot adunk hozzá. Az exoterm reakció befejeződése után még két órán át keverjük, Hyflo^R-en keresztül szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot 14 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 3,1 ml vizet adunk hozzá és 2 órán át forraljuk, keverés és visszafolyatás közben. Ezután szárazra pároljuk, toluolt adunk hozzá, majd ismét bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként toluol-etilacetát (1:1) elegyet használunk. Így a 6-fluor-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-hexánsav-etilésztert nyerjük sötétsárga, olajos anyag alakjában.

1,40 g (6 mmól) 6-fluor-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-hexánsav-etilésztert 14 ml 1,2-diklór-etánban oldunk és szobahőmérsékleten 0,56 ml (7,2 mmól) tionilbromidot csepegtetünk hozzá. 45 perc múlva 12 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és 15 percen át erősen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk és egymást követően vízzel, 1 n káliumhidrogénkarbonátoldattal és még egyszer vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a 4-bróm-metil-6-fluor-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük barnássárga, olajos anyag alakjában.

1,43 g (4,82 mmól) 4-bróm-metil-6-fluor-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert és 5,3 ml (19 mmól) triizopropil-foszfítot (96 %-os) 80^o-ra melegítünk és körülbelül 130 mbar nyomáson 18 órán át keverünk. A triizopropil-foszfít felesleget csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként etilacetátot használunk. Így a 4-diizopropil-foszfono-metil-6-fluor-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert nyerjük sárgás színű, olajos anyag alakjában.

7. példa:

0,5 g (1,86 mmól) 2-amino-6-fluor-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilésztert 4 ml vízben 17 órán át forralunk visszafolytatás közben. A reakcióelegyet bepároljuk, és erősen savas ioncserélőn (Dowex 50Wx8; H⁺-alak) vízzel hasítjuk. Így a 2-amino-6-fluor-4-foszfono-metil-hex-3-énsavat nyerjük, mely bomlás közben olvad 160-162^o-on.

8.példa:

A 3. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 8-amino-oktán-1-olból kiindulva nyerjük a 2,10-diamino-4-foszfono-metil-dec-3-énsavat, mely 126^o-on olvad.

9. példa:

8,63 g (15,2 mmól) 10-(N-benziloxi-karbonil-amino)-4-diizopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-dec-3-énsav-etilésztert oldunk 22 ml diklórmétánban és szobahőmérsékleten 9,82 ml (75,9 mmól) trimetil-brómszilánt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 22 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 22 ml vízmentes etanolt csepegtetünk hozzá, ezután további 22 órán át keverjük és forgó bepárlóban bepároljuk. A maradékhoz 50 ml toluolt öntünk és ismét bepároljuk. Ezt a műveletet még háromszor megismételjük. A keletkezett halványsárga habot 150 ml vízmentes etanolban oldjuk és 90 perc alatt 7,5 ml propilén-oxid 7,5 ml etanollal készített oldatát csepegtetjük hozzá. Így egy kristály-szuszpenziót nyerünk, melyet egy éjszakán át keverünk szobahőmérsékleten. A terméket szűrjük és etanollal és éterrel mossuk. Ezután nagyvákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk, így 4,70 g nyersterméket nyerünk világossárga kristályok alakjában. További tisztítás céljából 46 ml vízzel felkeverjük. A kis mennyiségű (0,33 g) oldhatatlan anyag szűrése után a halványsárga oldatot vákuumban teljesen bepároljuk. A maradékhoz 20 ml etanolt és 20 ml toluolt adunk és ismét szárazra pároljuk. Ezt a műveletet toluollal még kétszer ismételjük meg. A maradékot nagyvákuumban szárítjuk, majd 150 ml vízmentes etanolban szuszpendáljuk és keverés közben 5 n sósavgázzal készített etanolos oldatot csepegtetünk hozzá, míg az elegy kongósavasan nem reagál. A képződött tiszta oldathoz

egy óra alatt 7,4 ml propilénoxid és 7,4 ml etanol keverékét csepegtetjük. Egy kristály-szuszpenzió képződik, melyet további 15 órán át keverünk és aztán leszivatjuk. Etanollal és éterrel mossuk, majd 48 órán át szárítjuk nagyvákuumban 50^o-on. Így 2,86 g 2,10-diamino-4-foszfono-metil-dec-3-énsav-etilésztert nyerünk, mely 157^o-on zsugorodni kezd és 194^o-on olvad bomlás közben.

Ez a termék 5-10 tömeg %-nyi szennyeződést tartalmaz, mely a megfelelő 10-helyzetben N-benzilezett, valamint N-(2-hidroxi)-propilezett vegyületből áll.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

A 3. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 8-amino-oktán-1-olból kiindulva, 8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-oktán-1-olon és 8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-oktanalon keresztül nyerjük a 8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-2-metilén-oktánalt.

15,30 g (52,9 mmól) 8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-2-metilén-oktánalt és 7,37 ml (67,4 mmól) izociánecetsav-etilésztert oldunk 78 ml toluolban és az oldatot 0,3 g réz-(I)-oxid 76 ml toluollal készített szuszpenziójához csepegtetjük 75 perc alatt, argon atmoszférában. Ezután 90 percen át keverjük tovább 30^o-on, majd szobahőmérsékletűre hűtjük le, szűrjük és a tiszta halványpiros szűrletet 250 g szilikagéllal (szemcsenagyság 0,04-0,063 mm) töltött oszlopra visszük fel és hexán-etilacetát (2:1) eleggyel eluálunk. Az egyesített frakciók bepárlása után 8,15 g 5-[8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-

okt-1-én-2-il]-oxazolin-karbonsav-etilésztert nyerünk szintelen, mézszerű anyag alakjában.

8,15 g (20,25 mmól) 5-[8-(N-benziloxi-karbonil-amino)-okt-1-én-2-il]-oxazolin-4-karbonsav-etilésztert 40 ml tetrahidrofurán és 20 ml víz elegyében keverés és visszafolytatás közben 4 órán át forralunk. A reakcióelegyet vákuumban 45° -on szárazra pároljuk és a mézszerű maradékot még kétszer pároljuk szárazra toluol hozzáadása után. A nyersterméket diklórmetánban oldjuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot nagyvákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk, így 9,03 g 10-(N-benziloxi-karbonil-amino)-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-dekánsav-etilésztert nyerünk sárgás, mézszerű anyag alakjában.

13,70 g (32,60 mmól) nyers 10-(N-benziloxi-karbonil-amino)-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-dekánsav-etilészterhez 137 ml tetrahidrofuránban, argon atmoszférában 18,5 ml (156,4 mmól) hexa-1,5-diént majd 10° -on, 15 perc alatt 6,1 ml (78,2 mmól) tionilbromidot csepegtetünk. A reakcióelegyet egy órán át keverjük 10° -on, majd 2 órán át szobahőmérsékleten, ezután 200 ml jéghideg telített nátriumhidrogénkarbonátoldatba öntjük, a szerves fázist elválasztjuk és diklórmetánnal egyszer utána extraháljuk. A szerves fázisokat jéghideg 0,5 n nátriumhidrogénkarbonátoldattal, majd telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és 40° -on vákuumban szárazra pároljuk. A keletkezett nyers 10-(N-benziloxi-karbonil-amino)-4-bróm-metil-2-formil-amino-

-dec-3-énsav-etilészttert (27 g, sárga, mézszerű anyag) azonnal 64 ml (260 mmol) triizopropil-foszfittal (96 %-os) reagáltatjuk és körülbelül 100 mbar nyomáson 17 órán át keverjük 80^o-on, eközben a keletkezett izopropilbromidot egy hűtőcsapdában (CO₂) fogjuk fel. Ezután a triizopropil-foszfít felesleget csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradékot (23 g) 650 g szilikagéllel töltött oszlopon (0,04-0,063 mm) oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként etilacetát-metanol (95:5) elegyet használunk. Így 8,73 g 10-(N-benziloxi-karbonil-amino)-4-di-izopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-dec-3-énsav-etilészttert nyerünk sárga, mézszerű anyag alakjában.

10.példa:

2,25 g (6,98 mmól) 2,10-diamino-4-foszfono-metil-dec-3-énsav-etilészttert argon atmoszférában 45 ml 2 n sósavban oldunk és 17 órán át keverünk 120^o fürdőhőmérsékleten. A tiszta, világossárga oldatot forgó bepárlón bepároljuk. A maradékot 20 ml etanolban oldjuk és 30 ml toluol hozzáadása után vákuumban bepároljuk. Ezt a műveletet háromszor megismételjük. A keletkezett beigeszínű habot 75 ml vízmentes etanolban oldjuk és 35 perc alatt 15 ml propilénoxid 15 ml etanollal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A keletkezett kristálysuszpenziót, mely 3 pH-értékkel rendelkezik, másfél órán át keverjük, utnána szűrjük és etanollal és éterrel mossuk. A maradékot vákuumban szárítjuk, így 1,65 g beige színű nyers-

terméket kapunk, melyet minimális mennyiségű (körülbelül 2 ml) vízben oldunk, és egy 67 g, reverz-fázis szilikagéllel töltött oszlopon (Opti-Up C₁₂, szemcsenagyság 40 mikrométer) eluálószerként tiszta vizet használva enyhe túlnyomás mellett (0,2 bar) kromatografáljuk. Így egy tiszta frakciót nyerünk, mely szilikagélen, futtatószerként n-propanol-víz-piridin-ecetsav (15:12:10:3) elegyet alkalmazva 0,37 Rf-értéket mutat, ezenkívül több, egy melléktermékkel alkotott kevert frakciót nyerünk, melynek Rf-értéke 0,48. A kevert frakció ismételt kromatografálásával és a tiszta frakciók egyesítésével és ezt követő, vízből történő liofilizálásával a 2,10-diamino-4-foszfono-metil-dec-3-énsav-hemi-hidroklorid-hidrátot nyerjük, amorf üveges anyag alakjában, mely 134^o-tól lassan zsugorodik és 149^o-nál felhabzás közben bomlik.

11.példa:

4,3 g (9,9 mmól) 7-acetoxi-4-diizopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-hept-3-énsav-etilésztert oldunk 25 ml diklórmétánban és szobahőmérsékleten 5,1 ml (39,5 mmól) trimetil-brómszilánt adunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk 24 órán át állni, 25 ml etanolt csepegtetünk hozzá majd további 24 órán át hagyjuk állni, azután bepároljuk, a maradékot 25 ml etanolban oldjuk és 25 ml propilénoxid és 25 ml etanol elegyét csepegtetjük hozzá. Így egy szuszpenziót nyerünk, melyet egy órán át szobahőmérsékleten és egy órán át jégfürdőben keve-

rünk, majd leszivatunk. Szárítás után a nyert 2-amino-7-hidroxi-4-foszfono-metil-hept-3-énsav-etilészter 210^o-on olvad bomlás közben.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

10 g (69,4 mmól) 5-acetoxi-pentanalt, 6,37 g (78,2 mmól) dimetil-ammóniumkloridot és 6,1 ml (81,2 mmól) 37 %-os formaldehidoldatot másfél órán át forralunk keverés és visszafolyatás közben (a fürdő hőmérséklete kb. 110^o). A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, háromszor extraháljuk éterrel, az egyesített szerves fázisokat magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az 5-acetoxi-2-metilén-pentanalt sárgás színű, olajos anyag alakjában nyerjük, és tisztítás nélkül használhatjuk fel a következő reakcióban.

9,6 g (61,5 mmól) 5-acetoxi-2-metilén-pentanal és 7,38 ml (67,6) mmól) izociánecetsav-etilésztert 70 ml toluolba helyezünk szobahőmérsékleten és 250 mg réz-(I)-oxidot adunk hozzá. Az exoterm reakció befejeződése után még egy órán át keverjük, Hyflo^R-en keresztül szűrjük és bepároljuk. A maradékot 50 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 10 ml vizet adunk hozzá és 3 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Ezután szárazra pároljuk, toluolt adunk hozzá és még egyszer bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként toluol-etilacetát (4:1) elegyet használunk. Így a 7-acetoxi-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-heptánsav-etilésztert nyerjük narancsszínű, olajos anyag alakjában.

5,9 g (20,5 mmól) 7-acetoxi-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-heptánsav-etilésztert oldunk 60 ml diklórmétánban és szobahőmérsékleten 1,9 ml (24,6 mmól) tionilbromidot csepegtetünk hozzá. Egy óra múlva 40 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és 10 percen át erősen keverjük. A szerves fázist elválsztjuk, egymást követően vízzel, 1 n káliumhidrogénkarbonátoldattal és még egyszer vízzel mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a 7-acetoxi-4-bróm-metil-2-formil-amino-hept-3-énsav-etilésztert nyerjük barnás színű, olajos anyag alakjában, melyet tisztítás nélkül reagáltatunk tovább.

6,1 g (17,4 mmól) 7-acetoxi-4-bróm-metil-2-formil-amino-hept-3-énsav-etilésztert és 19,1 ml (69,6 mmól) triizopropilfoszfítot (90 %-os) 80^o-ra melegítünk és körülbelül 130 mbar nyomáson 18 órán át keverünk. A triizopropilfoszfít feleslegét ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélen, etilacetáttal eluálva tisztítjuk. Így a 7-acetoxi-4-diizopropil-foszfonometil-2-formil-amino-hept-3-énsav-etilésztert nyerjük sárga, olajos anyag alakjában.

12. példa:

1,1 g (3,9 mmól) 2-amino-7-hidroxi-4-foszfonometil-hept-3-énsav-etilésztert 8 ml vízben 18 órán át 130^o-on bombacsőben keverünk. A sötét színű reakcióoldatot aktívszénnel kezeljük és Hyflo^R-en keresztül szűrjük. A színtelen szűrletet

körülbelül 3 ml térfogatúra pároljuk be és körülbelül 25 ml etanolt adunk hozzá. A keletkezett szuszpenziót szűrjük és nagyvákuumban 50° -on szárítjuk. Így a 2-amino-7-hidroxi-4-foszfono-metil-hept-3-énsavat nyerjük, mely bomlás közben olvad 190° -on.

13. példa:

8,2 g (18,9 mmól) 6-(N-acetil-N-metil-amino)-4-dii-zopropil-foszfono-metil-2-formil-amino-hex-3-énsav-etilésztert oldunk 40 ml diklórmétánban és szobahőmérsékleten 9,8 ml (75,6 mmól) trimetil-brómszilánt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 24 órán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten, 40 ml etanolt adunk hozzá, majd további 24 órán át hagyjuk állni, ezután bepároljuk, a maradékot 40 ml etanolban oldjuk és 40 ml propilénoxid és 40 ml etanol elegyét csepegtetjük hozzá. Így egy szuszpenziót nyerünk, melyet még egy órán át szobahőmérsékleten és egy órán át 0° -on keverünk, majd leszivatunk. Szárítás után a nyert 6-(N-acetil-N-metil-amino)-2-amino-4-foszfono-metil-hex-3-énsav-etilészter bomlás közben olvad $222-223^{\circ}$ -on.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

35,8 g (0,2 mól) 4-amino-butiraldehid-dietilacetált (90 %-os) oldunk 600 ml diklórmétánban, 300 ml telített nátri-

umhidrogénkarbonátoldatot adunk hozzá és 0° -ra hűtjük le. $0-5^{\circ}$ -on 17 ml (0,24 mmól) acetilkloridot csepegtetünk hozzá és $0-5^{\circ}$ -on keverjük tovább 6 órán át. A szerves fázist elválasztjuk és vizes fázist diklórmétánnal kétszer utána extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnéziumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva, etilacetáttal eluálva tisztítjuk. Így a 4-(N-acetil-amino)-butiraldehid-dietilacetált nyerjük sárgás színű, olajos anyag alakjában.

35 g (172,2 mmól) 4-(N-acetil-amino)-butiraldehid-dietilacetált oldunk 180 ml dimetilformamidban, és részletenként összesen 8,3 g (206,6 mmól) 60 %-os ásványi olajjal készült nátriumhidrid-diszperziót adunk hozzá és 45 percen át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután 12,9 ml (206,6 mmól) metiljodid 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk hozzá és 4 órán át keverjük tovább szobahőmérsékleten. A reakcióelegyhez víz-jég keveréket adunk és háromszor extraháljuk etilacetáttal. A szerves fázisokat vízzel és telített nátriumkloridoldattal mossuk, egyesítjük, magnéziumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot nagyvákuumban desztilláljuk. Így a 4-(N-acetil-N-metil-amino)-butiraldehid-dietil-acetált nyerjük színtelen, olajos anyag alakjában. A termék 0,1 mbar nyomáson $92-94^{\circ}$ -on forr.

30 g (138,2 mmol) 4-(N-acetil-N-metil-amino)-butiraldehid-dietil-acetált, 12,6 g (154,4 mmól) dimetilammóniumkloridot és 12,1 ml (161,7 mmól) formaldehidoldatot

(37 %-os) keverés és visszafolyatás közben forralunk 45 percen át. Hagyjuk lehűlni, majd háromszor extraháljuk diklórmetánnal. A szerves fázisokat egyesítjük, magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a 4-(N-acetil-N-metil-amino)-2-metilén-butiraldehidet nyerjük sárgás színű, olajos anyag alakjában, melyet tisztítás nélkül használunk fel a következő reakcióban.

19,9 g (128,3 mmól) 4-(N-acetil-N-metil-amino)-2-metilén-butanalt és 15,4 ml (141,1 mmól) izociánecetsav-etilésztert helyezünk 80 ml toluolba szobahőmérsékleten, majd 500 mg réz(I)-oxidot adunk hozzá. Az exoterm reakció befejeződése után még egy órán át keverjük szobahőmérsékleten, Hyflo^R-en keresztül szűrjük és bepároljuk. A maradékot 60 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 20 ml vizet adunk hozzá és 4 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Ezután bepároljuk toluolt adunk hozzá és ismét bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként etilacetát-izopropanol (7:1) elegyet használunk. Így a 6-(N-acetil-N-metil-amino)-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-hexánsav-etilésztert nyerjük, sárga, olajos anyag alakjában.

15,8 g (55,2 mmól) 6-(N-acetil-N-metil-amino)-2-formil-amino-3-hidroxi-4-metilén-hexánsav-etilésztert oldunk 150 ml diklórmetánban és szobahőmérsékleten 5,1 ml (66,2 mmól) tionilbromidot csepegtetünk hozzá. Egy óra múlva 100 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és 10 percen át erősen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, egymást követően vízzel, 1 n

6210/90

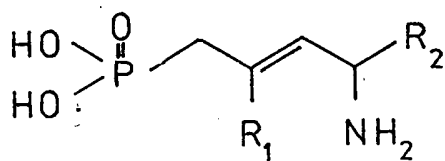
10071

52.523/ZE

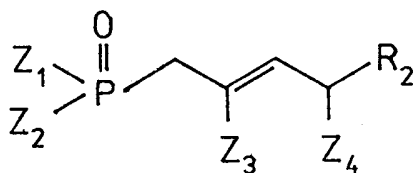
-56110^{2/1}-

KÖZZÉTÉTELI
FELDÁNY

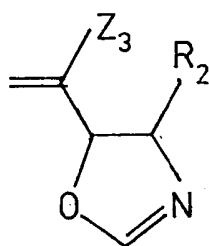
(I)



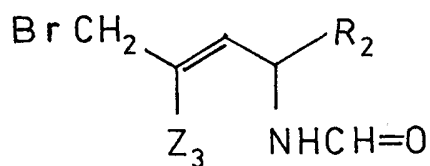
(II)



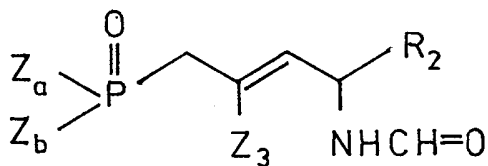
(IIc)



(IIe)



(II')



S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DAKI SZABADALMI U. 10.
TELEFON: 189-3733

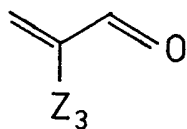
6210/90

10071

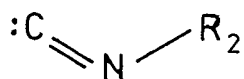
52.5231 ZE

212

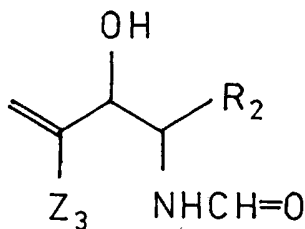
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



(IIa)



(IIb)



(II d)