

247/93

Eljárás

~~ELJÁRÁS~~ 4-CINNOLINIL- ÉS 4-NAFTIRIDINIL-DIHIDROPIRIDINEK, ~~ELJÁRÁS~~
RÁS A VEGYÜLETEK, VALAMINT AZOKAT HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

BAYER Aktiengesellschaft, Leverkusen

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1993. 01. 29.

Elsőbbsége: 1992. 01. 30. (P 42 02 526.5)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

K I V O N A T

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek képletében

R^1 és R^5 jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport,
 R^2 jelentése adott esetben alkoxicssoporttal helyettesített alkoxi-karbonil-csoport vagy nitrocsoport vagy cianocsoport,

vagy

R^1 és R^2 együtt (a) képletű laktongyűrűt alkotnak,
 R^3 jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport,
ahol

R^6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy alkilcsoport vagy alkoxicssoport,

R^7 jelentése arilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszeresen, egymástól függetlenül halogénatommal, nitrocsoporttal, cianocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, trifluor-metil-tio-csoporttal, alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal vagy alkoxi-karbonil-csoporttal

vagy karboxicsoporttal helyettesített lehet; vagy
piridilcsoport vagy tienilcsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, alkenilcsoport, alkadienilcsoport vagy alkinilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb kétszeresen, egymástól függetlenül trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxicsoporttal, karboxicsoporttal, cianocsoporttal, nitrocsoporttal, fenoxicsoporttal vagy alkil-tio-csoporttal, alkoxicsoporttal, alkoxi-karbonil-csoporttal, acilcsoporttal vagy acil-oxi-csoporttal vagy adott esetben legfeljebb kétszeresen, egymástól függetlenül halogénatommal vagy alkilcsoporttal vagy alkoxicsoporttal helyettesített fenoxicsoporttal vagy fenilcsoporttal helyettesítettek,

és azok fiziológiailag elfogadható sói.

(1)

A találmány tárgyköréhez tartoznak az (II) és (IX) általános képletű vegyületek, valamint (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és az

azok előállítására szolgáló eljárás is. Ezen készítmények befolyásolják a szív kontraktilis erejét és a szív irómozgását.



247/93

25672

A

KÖZZETÉSI PÉLDÁNY

65938

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

N8208 = 0070471/04

491/048

213/02

401/04

AGIK 31/33

**ELJÁRÁS ÚJ 4-CINNOLINIL- ÉS 4-NAFTIRIDINIL-DIHDROPIRIDINEK,
VALAMINT AZOKAT HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

BAYER Aktiengesellschaft, Leverkusen

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók:

Dr. STRAUB Alexander, Wuppertal,

STOLTEFUS Jürgen, Haan,

Dr. GOLDMANN Siegfried, Wuppertal,

Dr. GROSS Rainer, Wuppertal,

Dr. BECHEM Martin, Wuppertal,

Dr. HEBISCH Siegbert, Wuppertal,

Dr. HÜTTER Joachim, Wuppertal,

Dr. ROUNDING Howard-Paul, Wuppertal,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1993. 01. 29.

Elsőbbsége: 1992. 01. 30. (P 42 02 526.5)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

76604-1174 VO

A találmány új, (I) általános képletű dihidropiridinek, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítási eljárásaira vonatkozik.

Ismeretes, hogy az 1,4-dihidropiridinek véredénytágító tulajdonságokat mutatnak, és koronaérrel, valamint magas vérnyomással kapcsolatos gyógyszerként használhatók [az 1 173 062 és az 1 358 951 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás; a 26 29 892 és a 27 52 820 számú NSzK-beli közrebo-csátási irat]. Ismert továbbá, hogy az 1,4-dihidropiridinek gátolják a simaizmok és a szívizmok kontrakciós erejét, és felhasználhatók a koronaér és a véredények megbetegedéseinek gyógyítására [Fleckenstein: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 17, 149-166 (1977)].

Ezenkívül ismert, hogy a 3-nitro-dihidropiridinek a szívre gyakorolt pozitív inotróp hatás mellett általában hátrányosak lehetnek a koronaérre gyakorolt nemkívánatos összehúzó hatásuk miatt [Schramm és munkatársai: Nature 303, 535-537 (1983) és DE-OS 3 447 169].

A technika állásának ismeretében nem volt előre látható, hogy a találmány szerinti vegyületek a kontrakciós erőt fokozó, a szívizomzatra pozitív inotróp hatást mutatnak, és emellett a véredényre nézve messzemenően semlegesek, illetőleg tágító hatásúak.

A találmány lényege eljárás (I) általános képletű dihidro-piridinek vagy azok fiziológiailag elfogadható sóinak előállítására, a képletben

R^1 és R^5 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R^2 jelentése 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú

alkoxi-karbonil-csoport vagy nitrocsoport vagy ciano-csoport,

vagy

R^1 és R^2 együtt (a) képletű laktongyűrűt alkotnak,
 R^3 jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport,
 ahol

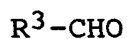
R^6 jelentése hidrogénatom,

R^7 jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek
 adott esetben legfeljebb kétszeresen, egymástól
 függetlenül halogénatommal, nitrocsoporttal, ciano-
 csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, tri-
 fluor-metoxi-csoporttal, trifluor-metil-tio-cso-
 porttal, 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó lán-
 cú alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal vagy alkoxi-
 -karbonil-csoporttal vagy karboxicssoporttal helyet-
 tesítettek lehetnek, vagy tienilcsoport,

R^4 jelentése 1-10 szénatomos, egyenes vagy elágazó lán-
 cú alkilcsoport, amely adott esetben trifluor-
 -metil-csoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes
 vagy elágazó láncú alkoxicssoporttal helyette-
 sített.

Az eljárás során olyan vegyületek előállítására,
 amelyeknek képletében R^1 és R^2 jelentése a fenti, de azok
 együttes jelentése laktongyűrűtől eltérő,

A) (II) általános képletű aldehidet



(II)

- a képletben R^3 jelentése a fenti - (III) általános képle-

tű acetecet-észterrel



- a képletben R^4 és R^5 jelentése a fenti - reagáltatunk, adott esetben a megfelelő, (IV) általános képletű ilidénvegyületek izolálása közben



- a képletben R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti -, majd a kapott vegyületet vagy egy (V) általános képletű vegyülettel



- a képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti - reagáltatjuk ammónia vagy ammóniumsók jelenlétében vagy közvetlenül (VI) általános képletű aminoszármazékokkal



- R^1 és R^2 jelentése a fenti -, adott esetben inert szerves oldószerek jelenlétében, vagy

B) a (II) általános képletű aldehideket előbb (V) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk, adott esetben a (VII) általános képletű ilidénvegyületek izolálása közben



- a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti -, majd a kapott vegyületet (III) általános képletű vegyületekkel inert oldószerekben, ammónia vagy ammóniumsók jelenlétében vagy közvetlenül (VIII) általános képletű enamino-karbonsav-származékokkal reagáltatjuk



- a képletben R^4 és R^5 jelentése a fenti -,

vagy olyan vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 és R^2 együttes jelentése laktongyűrű,

C) az A) és B) szerinti eljárásváltozatokkal előbb (Ia) általános képletű vegyületeket állítunk elő, a képletben

R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti,

R^8 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

R^9 jelentése kilepőcsoport, így klóratom vagy acetoxi-csoport,

és ismert módon savval vagy bázissal katalizált gyűrűzárási reakciót végzünk,

vagy

D) egy (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^5 jelentése a fenti, és R^4 jelentése hidrogénatom, adott esetben reaktív savszármazékon keresztül megfelelően helyettesített alkohollal reagáltatunk, amelynek során tiszta enantiomer karbonsavat ($R^4=H$) használva az észter megfelelő enantiomerjét kapjuk, és adott esetben a vegyületet sóvá alakítjuk.

Fiziológiailag elfogadható sókat a találmány szerin-

ti eljárással előállított vegyületek képezhetnek szervetlen vagy szerves savakkal. Előnyösek a szervetlen savakkal, így sósavval, hidrogén-bromiddal, foszforsavval vagy kén-savval, valamint szerves karbonsavakkal vagy szulfonsavakkal, így ecetsavval, maleinsavval, fumársavval, almasavval, citromsavval, borkősavval, tejsavval, benzoe-savval vagy metán-szulfonsavval, etán-szulfonsavval, fenil-szulfonsavval, toluol-szulfonsavval vagy naftalin-diszulfonsavval alkotott sók.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek sztereoizomer alakokban léteznek, amelyek vagy kép és tükörkép módjára viselkednek (enantiomerek), vagy amelyek nem viselkednek kép és tükörkép módjára (diasztereomerek). A találmány vonatkozik mind az antipódokra, mind a racém alakokra, valamint a diasztereomerek elegyeire. A racém alakok a diasztereomerekhez hasonló módon ismert eljárásokkal egységes sztereoizomer alkotórészekre választhatók szét [E. L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962].

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknek képletében

R^1 és R^5 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R^2 jelentése 1-3 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-karbonil-csoport vagy nitrocsoport vagy cianocsoport,

vagy

R^1 és R^2 együtt (a) képletű laktongyűrűt alkotnak,

R^3 jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport,

ahol

R^6 jelentése hidrogénatom,

R^7 jelentése adott esetben fluoratómmal, klóráttal, nitrocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-csoporttal vagy alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport,

R^4 jelentése 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben trifluor-metil-csoporttal vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoporttal helyettesített,

valamint a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

A találmány szerinti eljárásokat a következő, (A), (B) és (C) reakcióvázlatok szemléltetik.

Az A), B) és C) eljárásokban oldószerként valamennyi inert szerves oldószer alkalmas. Előnyösen ide tartoznak az alkoholok, így a metanol, etanol, n-propanol, izo-propanol, az éterek, így a dietil-éter, tetrahidrofurán, dioxán vagy glikol-mono- vagy -dimetil-éter, jégecet, piridin, dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, acetonitril vagy hexametil-foszforsav-triamid vagy toluol.

A D) eljárásban oldószerként az előzőekben felsorolt oldószerek az alkoholok kivételével alkalmasak.

Az A), B), C) és D) eljárások reakcióhőmérséklete nagyobb tartományban változtatható. Általában 10-200 °C, előnyösen 20-150 °C tartományban folytatjuk le az eljárást.

Az eljárásokat normál, megnövelt vagy csökkentett (így 0,5-5 bar) nyomáson, előnyösen normál nyomáson foly-

tatjuk le.

A találmány szerinti eljárás során a reakcióban részt vevő anyagok aránya tetszőleges. Általában azonban a reagáló anyagok moláris mennyiségeivel dolgozunk.

A karbonsavak aktiválásához alkalmasak a szokásos reagensek, így szervesetlen halogenidek, például tionil-klorid, foszfor-triklorid vagy foszfor-pentaklorid, vagy karbonil-diimidazol, karbodiimidek, így ciklohexil-karbodiimid vagy 1-ciklohexil-3-[2-(N-metil-morfolino)-etil]-karbodiimid-p-toluolszulfonát vagy N-hidroxí-ftálimid vagy N-hidroxí-benztriazol.

Tiszta enantiomer alakokat kapunk, ha olyan (I) általános képletű vegyületek diasztereomer elegyeit, amelyben R^4 jelentése optikailag aktív étercsoport, szokásos eljárással szétválasztjuk, ezt követően előállítjuk a tiszta enantiomer karbonsavakat, majd adott esetben a kapott vegyületeket megfelelő alkoholokkal végzett észterképzés útján a tiszta enantiomer dihidropiridinekké alakítjuk.

Királis étercsoportként a tiszta enantiomer alkoholok valamennyi észtere alkalmas, így 2-butanol, 1-fenil-etanol, tejsav, tejsav-észter, mandulasav, mandulasav-észter, 2-amino-alkoholok, cukorszármazékok és számos egyéb tiszta enantiomer alkohol.

A diasztereomereket általában szakaszos kristályosítás, oszlopkromatográfia vagy a Craig-eloszlás útján választjuk el. Az optimális eljárás tekintetében esetenként kell döntenie, néha az egyes eljárásokat kombinálva célszerű használni. Különösen alkalmas a kristályosítás vagy a Craig-eljárás, illetve valamelyik eljárás kombinációja út-

ján végezni az elválasztást.

A tiszta enantiomer dihidropiridint előnyösen éterekben, így dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban, metilén-kloridban, kloroformban, acetonitrilben vagy toluolban alakítjuk észterré.

A (II) általános képletű aldehidek előállíthatók olyan módon, hogy R^3 helyén (c) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületek előállítására

a) egy (IX) általános képletű szubsztituált piridint - a képletben

R^6 jelentése a fenti, előnyösen klóratom,

R^7 jelentése a fenti,

D jelentése védőcsoport, így terc-butil-karbonil, és

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

előbb protonsavakkal, előnyösen sósavval reagáltatunk, majd ezt követően (X) általános képletű vegyületté hidrogénezünk - a képletben R^6 és R^7 jelentése a fenti -, inert oldószerben ciklizálunk, és utolsó műveletként a metilcsoportot szerves oldószerben vagy naftalinban, előnyösen naftalinban oxidáljuk,

vagy R^3 helyén (b) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületek előállítására

b) egy (XI) általános képletű vegyületet - a képletben R^6 , R^7 és R^8 jelentése a fenti -, hidrolízist követően a diazotálási ($NH_2 \rightarrow N_2^+$) lépésen keresztül (XII) általános képletű vegyületté ciklizálunk - a képletben R^6 és R^7 jelentése a fenti -, a kapott vegyületet egy második reakciólépésben $PCl_5/POCl_3$ reagenssel (XIII) általános képletű

vegyületté alakítjuk - a képletben R^6 és R^7 jelentése a fenti -, a kapott vegyületet hidrogénezzük, majd végül a metilcsoportot inert oldószerekben oxidáljuk.

Ezeket az eljárásokat az (a) és (b) reakcióvázlatokkal szemléltethetjük.

Oldószerként ennek során valamennyi inert szerves oldószer alkalmas, amely a reakció körülményei között nem szenved változást. Előnyösen alkoholok, így metanol, etanol, propanol vagy izopropanol, vagy éterek, így dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán, glikol-dimetil-éter vagy dietilén-glikol-dimetil-éter, vagy amidok, így hexametil-foszforsav-triamid vagy dimetil-formamid, továbbá ecetsav és metilén-klorid, széntetraklorid vagy toluol tartoznak ide. Ugyancsak alkalmazhatjuk a fenti oldószerek elegyeit is.

A (X) és (XII) általános képletű vegyületeket általában oxidálószerekkel, így kromil-kloriddal, cérium-ammónium-nitráttal, ezüst(II)-oxiddal, szelén-dioxiddal vagy ecetsav-anhidriddel együtt alkalmazott króm(VI)-oxiddal oxidáljuk. Előnyösen szelén-dioxidot használunk.

Az oxidációt normál vagy megnövelt vagy csökkentett (így 0,5-5 bar) nyomáson, előnyösen normál nyomáson végezhethetjük el.

Az egyes eljárási lépésekhez bázisként a fent ismertetett vegyületek, előnyösen nátrium-hidroxid és nátrium-hidrogén-karbonát alkalmazhatók.

A (X), (XII) és (XIII) általános képletű vegyületek újak, és az előzőekben ismertetett eljárásokkal előállíthatók.

A (IX) általános képletű vegyületek újak, és előállíthatók olyan módon, hogy az ismert 2-klór-3,4-dimetil-5-nitro-piridint [Y. Morisawa és munkatársai: J. Med. Chem., 21, 194 (1978)] előbb ismert módon, így dioxánban Pd/C katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel a megfelelő, 5-aminocsoportot tartalmazó vegyületté redukáljuk, majd pivaloil-kloriddal végzett reagáltatás útján az aminocsoportot blokkoljuk, közbülső lépésként n-butil-lítiummal tetrahidrofuranban protonlehasítást végzünk, és a kapott vegyületet az utolsó reakciólépésben 2,2-dialkoxi-acetofenonnal reagáltatjuk.

A (XI) általános képletű vegyületek ismertek vagy szokásos eljárásokkal előállíthatók.

A (III) általános képletű acetecet-észterek ismertek vagy szokásos eljárásokkal előállíthatók [D. Borrmann: Umsetzung von Diketonen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, VIII/4. kötet, 230 (1968)].

A (IV) és (VII) általános képletű ilidénvegyületek újak, azonban szokásos eljárásokkal is előállíthatók [H. Dornow és W. Sassenberg: Liebigs Ann. Chem. 14, 602 (1957)].

A (VI) és (VIII) általános képletű amino-krotonsav-származékok ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók [S. A. Glickman és A. C. Cope, J.: Am. Chem. Soc, 67, 1017 (1946)].

Az (V) általános képletű vegyületek szintén ismertek [N. Levy és C. W. Scaife: J. Chem. Soc. (London), 1946, 1100; C. D. Hurd és M. E. Nilson: J. Org. Chem., 20, 927

(1955)].

Az előzőekben tárgyalt előállítási eljárásokat csupán szemléltetésül adtuk meg. Az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítása nincs ezen eljárásokra korlátozva, hanem ezen eljárások bármilyen változata hasonlóképpen alkalmazható a találmány szerinti vegyületek előállítására.

A találmány szerinti vegyületek előre nem látható, értékes farmakológiai hatásspektrumot mutatnak, befolyásolják a szív kontrakciós erejét és a sima izomzat tónusát. Ezek a vegyületek ezért a kórosan megváltozott vérnyomás befolyásolására szolgáló gyógyszerekben, koronaér-terápiában és szívelégtelenség kezelésére használhatók. Ezenkívül alkalmazhatók szívritmuszavarok kezelésére, a vércukorszint csökkentésére, nyálkahártya-duzzadás csökkentésére és a test só- és folyadékháztartásának befolyásolására.

A szívre és a véredényre gyakorolt hatást tengerimalacok izolált módon átáramoltatott szívére állapítottuk meg. Ehhez 250-350 g testtömegű tengerimalacok szívét használjuk. Az állatokat fejükre mért csapással megöljük, a mellkast felnyitjuk, és a szabaddá tett aortába fémcsövet vezetünk be. A szívet a tüdővel együtt kivesszük a mellkasból, és az aortába kötött fémcsövön keresztül működésben lévő átáramoltató berendezéshez csatlakoztatjuk. A tüdőt a tüdőcsúcsnál leválasztjuk. Átáramoltatott közegként (1) Krebs-Henseleit-oldatot (118,5 mmól/l NaCl, 4,75 mmól/l KCl, 1,19 mmól/l KH_2PO_4 , 1,19 mmól/l MgSO_4 , 25 mmól/l NaHCO_3 és 0,013 mmól/l Na_2EDTA) használunk, amelynek CaCl_2 -tartalma 1,2 mmól/l. Energiát szolgáltató anyagként 10

mmól/l glükózt adagolunk az oldathoz. Átáramoltatás előtt az oldatot szilárd részecskéktől mentesre szűrjük. A 7,4-es pH-érték fenntartására az oldatot karbogénnel (95 % O₂, 5 % CO₂) érintkeztetjük. A sziveken 32 °C hőmérsékleten tömlős-szivattyú útján állandó (10 ml/perc) mennyiségű folyadékot áramoltatunk át.

A szív működésének mérésére a bal pitvaron keresztül olyan, folyadékkal töltött latexgömböt vezetünk be a bal kamrába, amely egy folyadékoszlop közvetítésével nyomásérzékelővel van összekapcsolva, és az izovolumetrikus kontrakciókat gyors üzemű regisztrálóberendezésen regisztráljuk [Opie, L.: J. Physiol. 180 (1965), 529-541]. Az átáramoltatás nyomását a szív előtt az átáramoltatott rendszerrel kapcsolatban lévő nyomásérzékelő útján regisztráljuk. Ilyen körülmények között az átáramoltatás nyomásának csökkenése a koronaér tágulását, a bal kamrára vonatkozó összehúzóási amplitudó növekedése, illetve csökkenése a szívösszehúzóási csökkenését, illetve növekedését mutatja. A találmány szerinti vegyületeket alkalmas hígításokban az izolált szívhez közel vezetjük az átáramló rendszerbe.

**A vizsgált anyagok hatása izolált tengerimalac-szív-
pitvarok kontrakciós amplitudójára 10⁻⁴ g/l
hatóanyag-koncentráció esetén**

Példa száma	A szívkamra-nyomásamplitudó %-os változása
8.	+10
15.	+35
23.	+28

Az új hatóanyagokat ismert módon a szokásos formálá-

si alakokra hozhatjuk, így előállíthatók tabletták, drázsék, pirulák, granulátum, aeroszól, szirupok, emulziók, szuszpenziók és oldatok, ehhez inert, nem toxikus, gyógyászati szempontból alkalmas hordozóanyagokat vagy oldószereket használunk. Ennek során a gyógyászatilag hatásos vegyület a teljes keverék tömegére számítva 0,5-90 % koncentrációban van jelen, azaz olyan mennyiségekben, amelyek kielégítőek a megadott adagolási beállítás elérésére.

A formálásokat a hatóanyagok oldószerekkel és/vagy hordozókkal történő szaporításával állítjuk elő, adott esetben emulgeálószeres és/vagy diszpergálószeres alkalmazásával, amelynek során hígítószerként vizet használva adott esetben segédoldószerként szerves oldószert használhatunk.

A beadás szokásos módon, előnyösen orálisan vagy parenterálisan, különösen előnyösen perlingválisan vagy intravénán történik.

Általában előnyösnek bizonyult intravénás beadás esetén 0,001-1 mg/kg, előnyösen 0,01-0,5 mg/kg testtömeg beadása hatásos eredmények elérésére, orális beadás esetén a dózis 0,01-20 mg/kg, előnyösen 0,1-10 mg/kg testtömeg.

Ennek ellenére adott esetben szükséges lehet, hogy eltérjünk a megadott mennyiségektől, éspedig a testtömeg, illetve a beadási mód, a gyógyszerrel szembeni egyéni viselkedés, a formálási mód és a beadás időpontja, illetve intervalluma függvényében. Bizonyos esetekben így kielégítő lehet az előzőekben megadott legkisebb mennyiséget el nem érő dózis, míg más esetekben túl kell lépni az előzőekben megadott felső határt. Nagyobb mennyiségek beadása esetén

ajánlatos azt naponta több részre elosztani.

Kiindulási vegyületek

I. példa

3-[2-klór-3-metil-5-pivaloil-amino-4-piridil]-1,1-dietoxi- -2-hidroxi-2-fenil-propán, (A) képletű vegyület

144,3 g (0,6 mól) 2-klór-3,4-dimetil-5-pivaloil-amino-piridint 2,9 l abszolút THF-ban oldunk, és argonatmoszféra alatt -78 °C hőmérsékleten (1,32 mmól) n-hexánban készített 10,4 N n-BuLi oldat 127 ml-ét adjuk hozzá. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 3 óra időtartamig keverjük, -78 °C hőmérsékleten lassan 129,8 ml (0,6 mól) 2,2-dietoxi-acetofenont adunk hozzá, és szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. Ekkor az elegyet vízhez adjuk, és három alkalommal ecetészterrel extraháljuk, szárítjuk és rotációs berendezésben bepároljuk. A további reakciók szempontjából a tisztaság kielégítő. Kromatográfiás eljárással 180,5 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 67 %). Op.: 133 °C.

II. példa

6-klór-5-metil-3-fenil-1,7-naftiridin, (B) képletű vegyület

Az I. példában kapott 180,5 g (0,4 mól) finoman elosztott vegyületet 5 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt mechanikai keverővel intenzíven keverünk. Ezt követően NaHCO₃-tal semlegesítést, ecetészterrel többszöri extrahálást és szárítást végzünk. Kristályosítás útján 37,6 g cím szerinti vegyületet kapunk. Az anyalúg kromatográfiás kezelése (kovasavgél, toluol --> toluol/ecetészter 2 : 1) további 23,14 g cím szerinti vegyületet szolgáltat. Az összesített kitermelés: 60 %. Op.: 136 °C.

III. példa

5-metil-3-fenil-1,7-naftiridin, (C) képletű vegyület

A II. példából származó 33,7 g (132 mmól) vegyületet 600 ml etanolban oldjuk, 293 ml 1 N NaOH-oldatot és 10 g 5 %-os Pd/C katalizátort adunk hozzá, és közvetlenül Parr-berendezésben 30 percen keresztül 3 bar nyomáson hidrogénezzük. Az elegyet szilikagélen szűrjük, és az etanol hánnyadot vákuumban elpárologtatjuk. Ennek során a kicsapódó terméket leszívátjuk, sok vízzel mossuk, majd pedig éterrel utánöblítjük és szárítjuk. Kitermelés: 23,6 g (81,2 %). Op.: 135-138 °C.

IV. példa

3-fenil-1,7-naftiridin-5-karboxaldehid, (D) képletű vegyület

A III. példából származó 36,2 g (164 mmól) vegyületet 180 °C hőmérsékleten 130 g naftalinban 27,4 g szelén-dioxiddal intenzíven keverjük. 5 óra múlva további 3,65 g szelén-dioxidot adunk az elegyhez, és további 3 órán át keverjük 200 °C hőmérsékleten. Az elegyet hagyjuk lehűlni, CH₂Cl₂-ben oldjuk, és 200 g kovasavgéll hozzáadása után rotációs berendezésben bepároljuk. A maradékot egy nagy kovasavoszlopra visszük fel és kromatografáljuk (toluol --> ecetészter). Kitermelés: 18 g (47 %). Op.: 148 °C.

V. példa

1-(1-amino-3-metil-2-fenil)-1-metoxi-2-feniletén, (E) képletű vegyület

282,3 g (1,21 mól) 2-jód-3-metil-anilin, 420 ml butironitril, 147,7 g (1,1 mól) sztiril-metil-éter, 170 ml trietil-amin és 2,5 g (11 mmól) Pd(II)-acetát elegyét 8 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt hevítjük. Az oldatot

rotációs berendezésben részben bepároljuk, vizet adunk hozzá, majd ecetészterrel háromszor extraháljuk. A szerves fázis bepárlása után kapott maradékot ezt követően kovasavgélen kromatografáljuk. Kitermelés: 158,8 g (60,3 %).

MS(EI): 239 (18 %), 135 (28 %), 91 (22 %), 75 (100 %).

VI. példa

4-hidroxi-5-metil-3-fenil-cinnolin, (F) képletű vegyület

60,5 g (253 mmól) V. példából származó vegyületet 1,1 liter 2 N HCl-oldatban 2 órán keresztül intenzíven keverünk, majd visszafolyó hűtő alatt forraljuk. Az ennek során kicsapódó szilárd anyagot izolálás nélkül dolgozzuk tovább fel, melynek során az oldatot 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, és intenzív keverés közben 114 ml vízben oldott 17,4 g (252 mmól) nátrium-nitrit oldatát adjuk hozzá lassan. Ezt követően az elegyet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre hűlni, és további 3 napon keresztül keverjük. A szilárd anyagot leszívátjuk és éterrel mossuk. Kitermelés: 27,3 g (46 %). Op.: 215-217 °C.

VII. példa

4-klór-5-metil-3-fenil-cinnolin, (G) képletű vegyület

A VI. példában kapott 27,3 g (0,116 mól) vegyületet 18 órán keresztül 18,3 g PCl₅ és 200 ml POCl₃ jelenlétében visszafolyó hűtő alatt forraljuk. Intenzív keverés közben jéghez adjuk, metilén-kloriddal extraháljuk, majd a szerves fázist telített NaHCO₃-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 12 g (41 % nyers kitermelés) szilárd anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja kromatografálás után 128 °C.

VIII. példa**5-metil-3-fenil-cinnolin, (H) képletű vegyület**

12 g (47,2 mmól) VII. példa szerinti vegyületet 400 ml dioxánban és 75 ml 1 N NaOH-oldatban 1,5 g (5 %-os) Pd/C katalizátor jelenlétében DC-ellenőrzés mellett több órán keresztül 3 bar nyomáson Parr-berendezésben hidrogénezünk. Ezt követően a kapott anyagot szilikagél fölélt leszívadjuk és rotációs berendezésben bepároljuk. Kovasavgélen végzett kromatográfiás eljárás után (toluol --> toluol/ecetészter 1 : 1 arányú elegye) 1,8 g (17 %) tiszta cím szerinti vegyületet kapunk.

IX. példa**3-fenil-5-cinnolin-karboxaldehid, (J) képletű vegyület**

1,65 g (7,5 mmól) VIII. példában kapott vegyületet 17 g naftalinban 1,85 g szelén-dioxiddal 6 órán keresztül 200 °C hőmérsékleten keverünk. Kovasavgélen végzett kromatográfiás eljárás után 0,75 g (43 %) cím szerinti vegyületet kapunk. Bizonyos adagoknál szükségessé válik a reakció letörése a reakció teljes lejátszódása előtt, minthogy növekvő mennyiségű melléktermék keletkezik. Op.: 156-157 °C.

Előállítási példák**1. példa****5-ciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-fenil-cinnolin-5-il)-piridin-3-karbonsav-izopropil-észter, (I) képletű vegyület**

750 mg (3,2 mmól) 3-fenil-5-cinnolin-karboxaldehidet, 263 mg (3,2 mmól) 3-amino-krotonsavnitrilt és 457 mg (3,2 mmól) acetecetsav-izopropil-észtert 25 ml etanolban 2,5 napig visszafolyó hűtő alatt forralunk. A reakcióelegyet betöményítjük, és kovasavoszlopon toluol/ecetsav-etil-

észter eleggyel elválasztjuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk. A kapott bepárlási maradékot éterrel kristályosítjuk és leszívátjuk. 320 mg kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 200-202 °C.

2. példa

5-ciano-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-fenil-1,7-naftiridin-5-il)-piridin-3-karbonsav-izopropil-észter, (2) képletű vegyület

2 g (8,54 mmól) 3-fenil-1,7-naftiridin-5-karboxaldehydet, 701 mg (8,54 mmól) 3-amino-krotonsav-nitrilt és 1,22 g (8,54 mmól) acetecetsav-izopropil-észtert 25 ml etanolban 3 napon keresztül visszafolyó hűtő alatt forralunk. A kapott elegyet betöményítjük és kovasavgél-oszlopon toluol/ecetsav-etilészter eleggyel elválasztjuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük és betöményítjük. A kapott bepárlási maradékot éterrel kristályosítjuk és leszívátjuk. 573 mg kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 192 °C.

3. példa

Eljárás laktongyűrűt tartalmazó vegyület előállítására
3-metil-4-(3-(1-naftil)-1,7-naftiridin-5-il)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]-3-piridin-karbonsav-izopropil-észter

0,8 g 3-(1-naftil)-1,7-naftiridin-5-karboxaldehyd, 0,776 g etil-(acetoxi)-acetoacetát és 0,405 ml izopropil-3-amino-krotonsav-észter 20 ml izopropanolban készített oldatát 12 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraljuk. Az oldathoz 2 ml izopropanolban oldott 0,126 g kálium-hidroxidot adunk. Miután az elegyet 1 óra időtartamig visszafolyó hűtő alatt forraltuk, szobahőmérsékleten 3 g

szilikagélt adunk hozzá, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélen kromatográfiás eljárással elválasztjuk. 210 mg kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 175 °C.

Az 1., illetve 3. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő az 1. táblázatban felsorolt (1a) általános képletű vegyületeket.

1. táblázat

Példa száma	R ¹	R ²	R ⁴	Op. °C/enantiomer
4.	-CH ₃	-CN	-CH(CH ₃) ₂	202
5.	-CH ₃	-CN	-C ₂ H ₅	190
6.	(a) képletű csoport		-CH(CH ₃) ₂	150
7.	-CH ₃	-NO ₂	-C ₂ H ₅	218
8.	-CH ₃	-CN	-CH ₂ -CF ₃	196
9.	-CH ₃	-CN	-n-C ₃ H ₇	190
10.	-CH ₃	-CN	-CH(CH ₃) ₂	226-227/1. enantiomer
11.	-CH ₃	-CN	-CH(CH ₃) ₂	226-227/2. enantiomer

A 2., illetve 3. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő a 2. táblázatban felsorolt (2a) általános képletű vegyületeket, továbbá a 3. táblázatban felsorolt (3a) általános képletű vegyületeket.

2. táblázat

Példa száma	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Op. °C/R _f /enantiomer
12.	-CH ₃	-CN	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	192
13.	(a) képletű csoport		-C ₂ H ₅	-CH ₃	248
14.	-CH ₃	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-CH ₃	258
15.	-CH ₃	-CN	-n-C ₃ H ₇	-CH ₃	212
16.	(a) képletű csoport		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	160
17.	-CH ₃	-CO ₂ -CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₃	193
18.	-CH ₃	-NO ₂	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	255
19.	(a) képletű csoport		-CH ₃	-CH ₃	250
20.	-CH ₃	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃	255
21.	-CH ₃	-CN	-n-C ₃ H ₇	-CH ₃	224/(+)-enantiomer
22.	-CH ₃	-CN	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	olaj/(+)-enantiomer
23.	-CH ₃	-CH	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	olaj/(-)-enantiomer
24.	-CH ₃	-CN	-n-C ₃ H ₇	-CH ₃	219/(-)-enantiomer
25.	-CH ₃	-CN	-CH ₂ -CF ₃	-CH ₃	199
26.	-CH ₃	-CN	-C ₂ H ₅	-CH ₃	252

3. táblázat

Példa

száma	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁷	Op. °C
-------	----------------	----------------	----------------	----------------	--------

27.	(a) képletű csoport		-CH(CH ₃) ₂	(d) képletű csoport	209
28.	CH ₃	CN	-CH(CH ₃) ₂	(d) képletű csoport	215
29.	CH ₃	CN	-CH(CH ₃) ₂	(e) képletű csoport	251
30.	(a) képletű csoport		-CH(CH ₃) ₂	(e) képletű csoport	249
31.	(a) képletű csoport		-CH(CH ₃) ₂	(f) képletű csoport	175
32.	CH ₃	NO ₂	-CH(CH ₃) ₂	(f) képletű csoport	256
33.	CH ₃	CN	-CH(CH ₃) ₂	(f) képletű csoport	235
34.	(a) képletű csoport		-CH ₂ CH ₃	(g) képletű csoport	130
35.	CH ₃	CN	-CH(CH ₃) ₂	(g) képletű csoport	172
36.	CH ₃	NO ₂	-CH(CH ₃) ₂	(g) képletű csoport	185
37.	(a) képletű csoport		-CH(CH ₃) ₂	(g) képletű csoport	145

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy azok fiziológiailag elfogadható sóinak előállítására, - a képletben

R^1 és R^5 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R^2 jelentése 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-karbonil-csoport vagy nitrocsoport vagy cianocsoport,

vagy

R^1 és R^2 együtt (a) képletű laktongyűrűt alkotnak,

R^3 jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport, ahol

R^6 jelentése hidrogénatom,

R^7 jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb kétszeresen, egymástól függetlenül halogénatommal, nitrocsoporttal, cianocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, trifluor-metil-tio-csoporttal, 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal vagy alkoxi-karbonil-csoporttal vagy karboxicssoporttal helyettesítettek lehetnek, vagy tienilcsoport,

R^4 jelentése 1-10 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben trifluor-metil-csoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoporttal helyettesített -,

a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R^1 és R^2 együttes jelentése laktongyűrűtől eltérő,

A) egy (II) általános képletű aldehidet



- a képletben R^3 jelentése a tárgyi körben megadott - (III) általános képletű acetecet-észterrel



- a képletben R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott
- reagáltatunk, adott esetben a megfelelő, (IV) általános képletű ilidénvegyületek izolálása közben



- a képletben R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott -, majd a kapott vegyületet vagy egy (V) általános képletű vegyülettel



- a képletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott - ammónia vagy ammóniumsók jelenlétében vagy közvetlenül (VI) általános képletű aminoszármazékokkal



- R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott -, adott esetben inert szerves oldószerek jelenlétében reagáltatjuk, vagy

B) a (II) általános képletű aldehideket előbb (V) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk, adott esetben a (VII) általános képletű ilidénvegyületek izolálása közben



- a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgyi körben megadott -, majd a kapott vegyületet (III) általános képletű vegyületekkel inert oldószerekben, ammónia vagy ammóniumsók jelenlétében vagy közvetlenül (VIII) általános képletű enamino-karbonsav-származékokkal reagáltatjuk



- a képletben R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott -, vagy olyan vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 és R^2 együttes jelentése laktongyűrű,

C) az A) és B) szerinti eljárásváltozatokkal előbb (Ia) általános képletű vegyületeket állítunk elő, a képletben

R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott,
 R^8 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

R^9 jelentése kilépőcsoport, így klóratom vagy acetoxi-
csoport,

és ismert módon savval vagy bázissal katalizált gyűrűzá-
rási reakciót végzünk,

vagy

D) egy (I) általános képletű vegyületet, amelynek
képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^5 jelentése a tárgyi körben meg-
adott, és R^4 jelentése hidrogénatom, adott esetben reaktív
savszármazékon keresztül megfelelően helyettesített alko-
hollal reagáltatunk, amelynek során tiszta enantiomer kar-
bonsavat ($R^4=H$) használva az észter megfelelő enantiomerjét
kapjuk,

és adott esetben a vegyületet sóvá alakítjuk.

2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására,
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az 1. igénypont sze-
rinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyü-
leteket gyógyászati célra szokásos segéd- és vivőanyagok-
kal keverve adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

Handwritten signature
8 van

BAYER Aktiengesellschaft

helyett a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

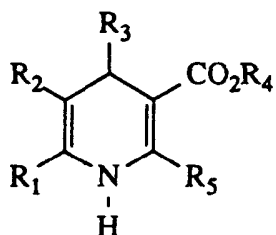
Handwritten signature

247/93

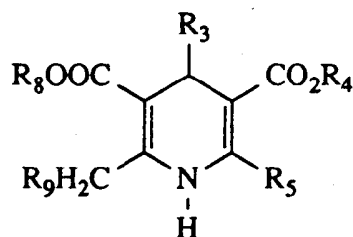
14888

7/1

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

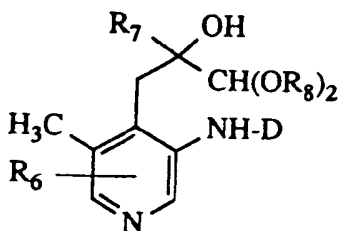


(I)

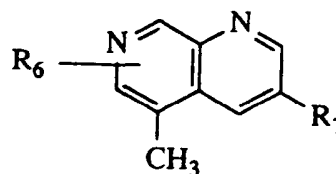


(Ia)

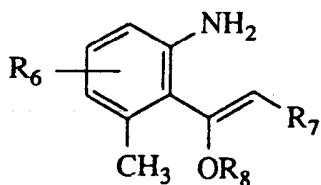
R³-CHO (II)



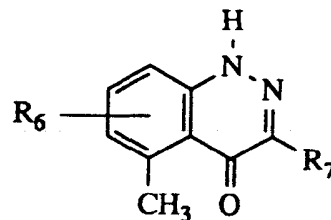
(IX)



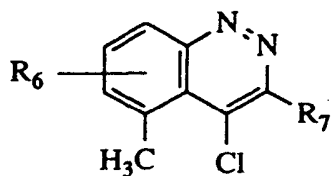
(X)



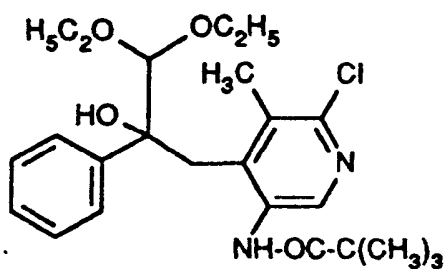
(XI)



(XII)



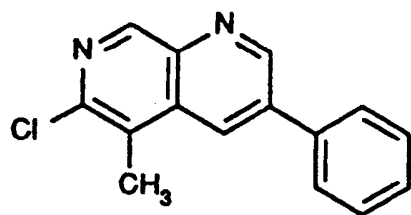
(XIII)



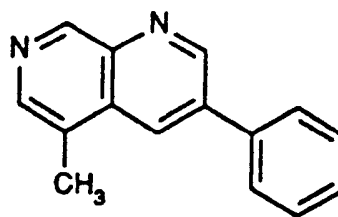
(A)

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

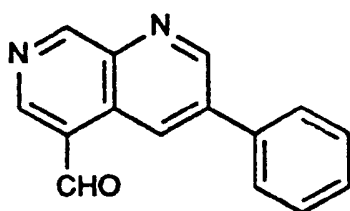
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



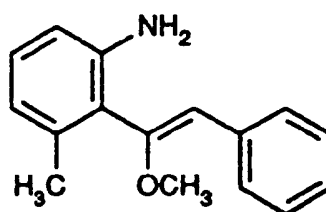
(B)



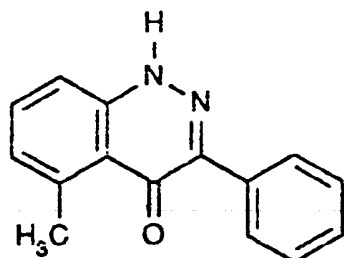
(C)



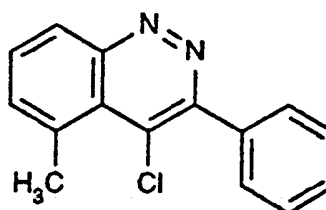
(D)



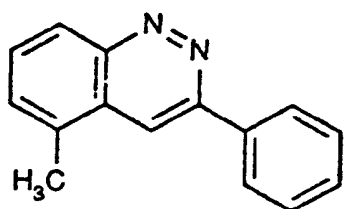
(E)



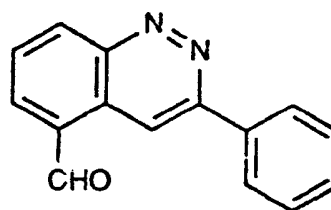
(F)



(G)



(H)

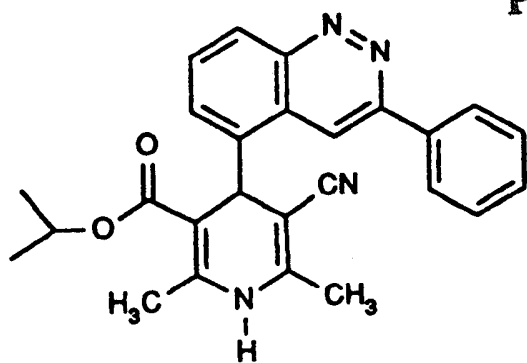


(J)

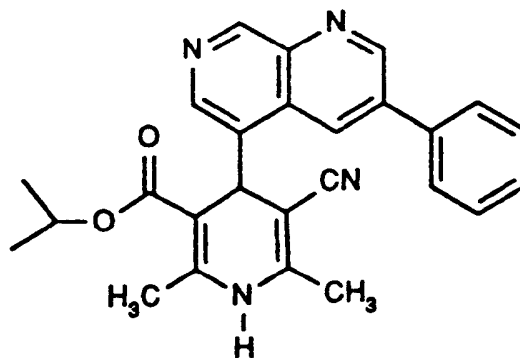
247/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

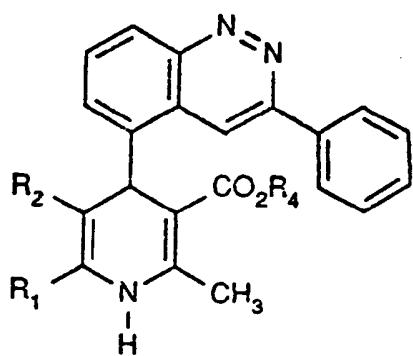
7/3



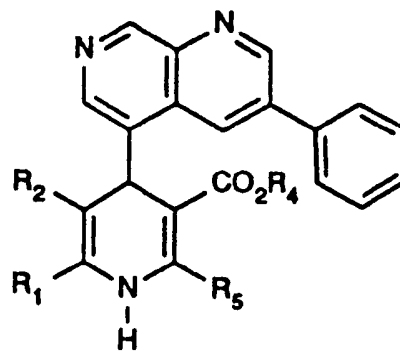
(1)



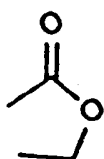
(2)



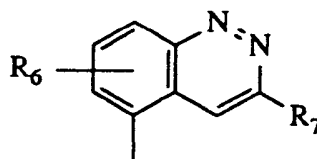
(1a)



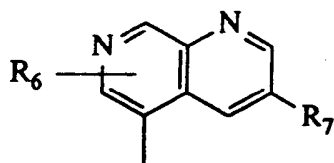
(2a)



(a)

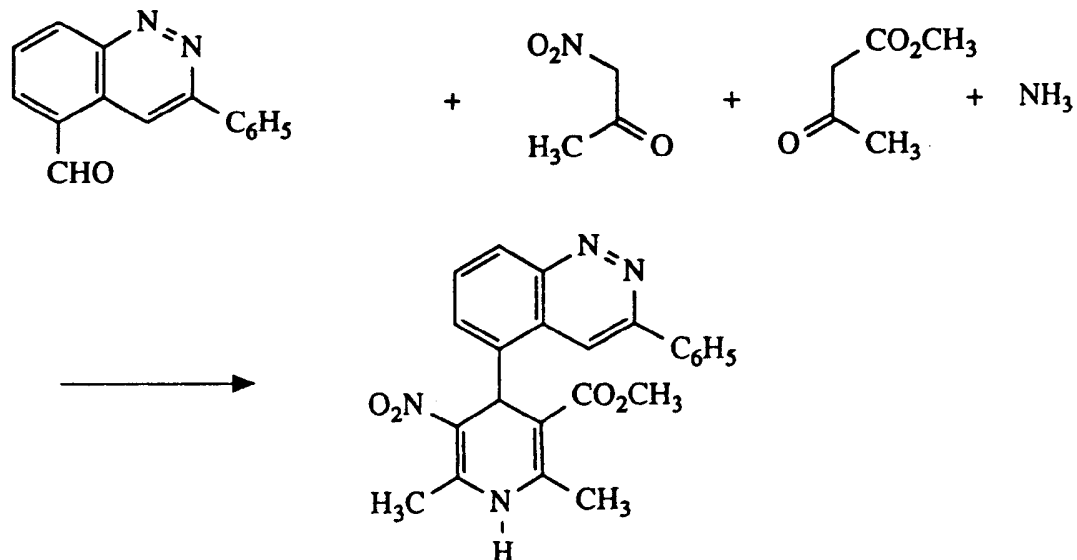
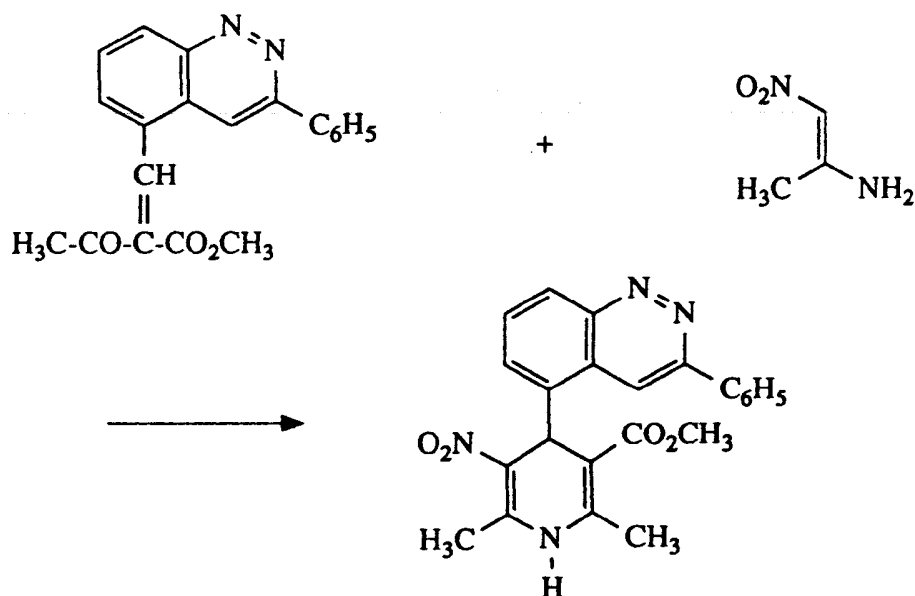


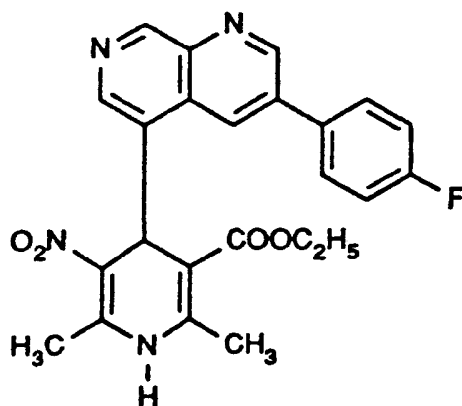
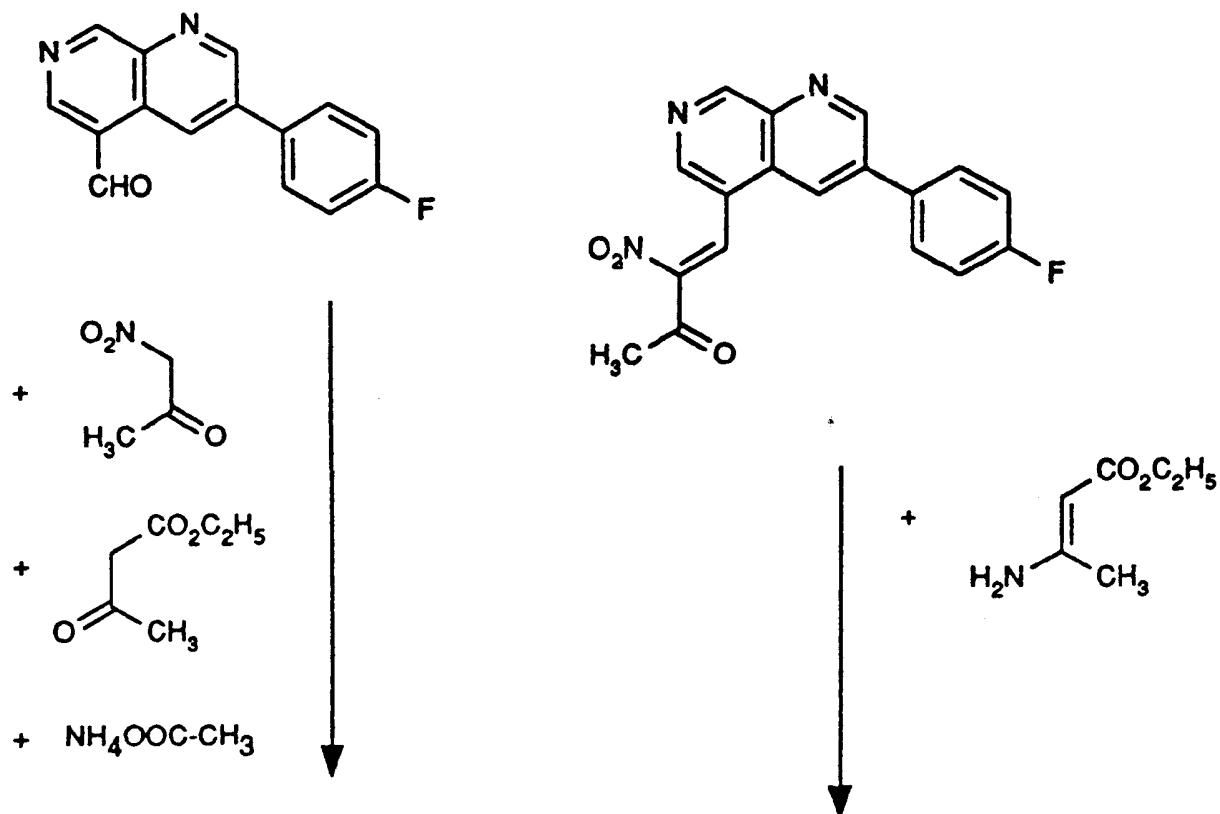
(b)



(c)

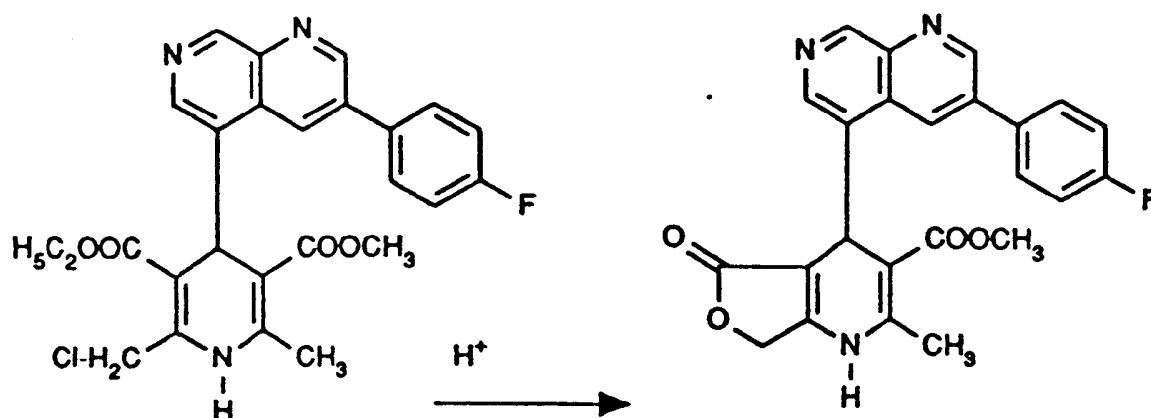
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

(A) reakcióvázlat**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY****(A) reakcióvázlat**

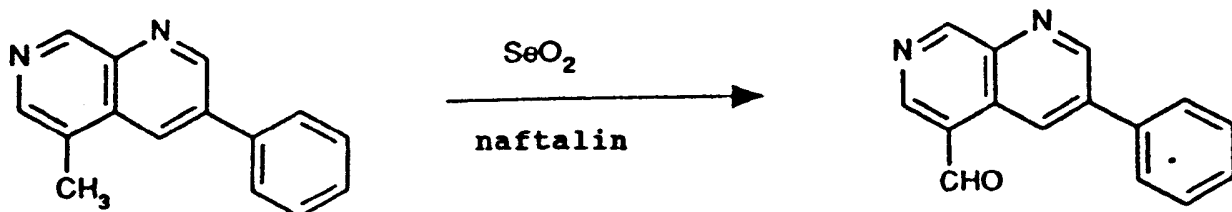
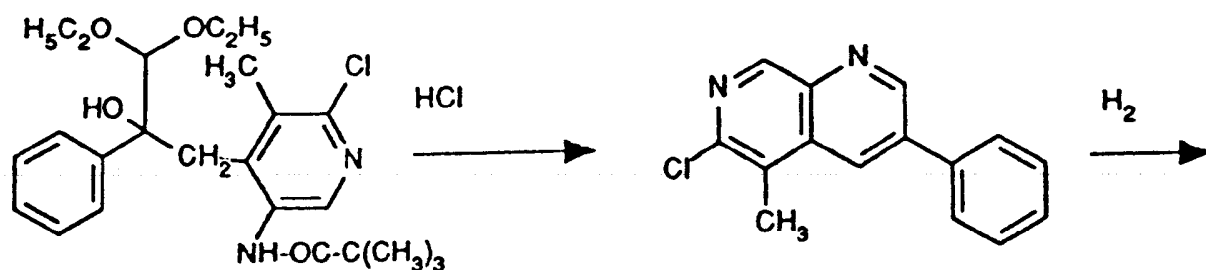
(B) reakcióvázlat**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

(C) reakcióvázlat



(a) reakcióvázlat



247/93

KÖZZÉTÉTELI
FÉLDÁNY

(b) reakcióvázlat

