

(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)

191 167B

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(21) (1033/85) (22) A bejelentés napja: 85. 03. 20.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) DE

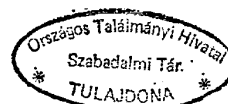
(32) 84. 03. 23.

(31) (P 34 10 645.6)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
C 07 D 491/048;
A 61 K 31/44

(41) (42) Közzététel napja: 86. 02. 28.

(45) A leírás megjelent: 89. 02. 20.



Feltaláló(k): (72)

Goldmann, Siegrid; Bossert, Friedrich; Schlossmann, Klaus; Bischoff, Hilmar;
Puls, Walter; Wuppertal, Petzina Dieter, Wesel, DE

Szabadalmas: (73)

BAYER AG., Leverkusen, DE

(54) ELJÁRÁS 2-HIDROXIMETIL-1,4-HIDRO-PIRIDIN-3-KARBONSAV-LAKTONOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű laktonok előállítására, valamint eljárás az ilyeneket tartalmazó gyógyszerészeti készítmények előállítására. A képletben

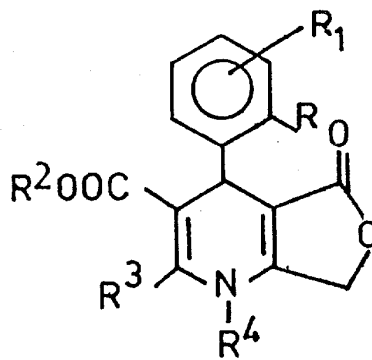
R jelentése halogénatom, trifluormetilcsoport, cianocsoport, nitrocsoport, valamint rövid szénláncú alkil- vagy alkiltiocsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

R² jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, melyet adott esetben 1 vagy 2 oxigénatom, 1 kénatom vagy 1 —SO— csoport szakíthat meg, valamint adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R³ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben rövid szénláncú alkoxycsoporttal vagy alkilrészében rövid szénláncú dialkilamino-csoporttal szubsztituálva lehet,

R⁴ jelentése 3-5 szénatomos alkenilcsoport, vagy rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben —COOH csoporttal, alkilrészében rövid szénláncú —COO—alkil csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy alkilrészében rövid szénláncú dialkilamino-csoporttal szubsztituálva lehet.



(1)

A találmány tárgya eljárás új laktonok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Ismert, hogy bizonyos 1,4-dihidro-piridin-származékok koronáriás és vaszkuláris hatással rendelkeznek. Példaként említhető a 4 532 248 sz. USA-beli szabadalmi leírás.

Az ismert hatóanyagok hatása azonban nem minden esetben kielégítő.

A találmány értelmében felhasználható hatóanyagokat az (I) általános képlet definiálja. Ebben a képletben

R jelentése halogénatom, trifluorometilcsoport, cianocsoport, nitrocsoport, valamint rövid szénláncú alkil- vagy alkiltiocsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

R² jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, melyet adott esetben 1 vagy 2 oxigénatom, 1 kénatom vagy 1 —SO— csoport szakíthat meg, valamint adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R³ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben rövid szénláncú alkoxicsoporttal vagy alkilrészében rövid szénláncú dialkilaminocsoporttal szubsztituálva lehet,

R⁴ jelentése 3–5 szénatomos alkenilcsoport, vagy rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben —COOH csoporttal, alkilrészében rövid szénláncú —COO—alkil csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy alkilrészében rövid szénláncú dialkilaminocsoporttal szubsztituálva lehet

ahol a rövid szénláncú csoportok 1–4 szénatomosak, azzal a megszorítással, hogy R jelentése trifluorometilcsoporttól eltérő, ha R²etilcsoportot jelent.

Az (I) általános képletű laktonok különböző izomerek, izomerelegyek, racématok és optikai antipódok formájában fordulhatnak elő.

Előnyösen alkalmazhatók azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R jelentése halogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkil-tio-csoport, cianocsoport, trifluorometilcsoport vagy nitrocsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom, fluor-, klór- vagy brómatom,

R² jelentése 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben 1 vagy 2 oxigén- vagy 1 kénatomot, vagy 1 —SO— csoportot tartalmazhat, és amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R³ jelentése 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy alkilrészében 1–4 szénatomos dialkilaminocsoporttal szubsztituálva lehet,

R⁴ jelentése 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal, hidroxikarbonilcsoporttal, alkoxirészében 1–4 szénatomos alkoxikarbonilcsoporttal vagy alkilrészében 1–3 szénatomos dialkilaminocsoporttal szubsztituálva lehet, azzal a megszorítással, hogy R jelentése trifluorometilcsoporttól eltérő, ha R² etilcsoportot jelent.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R jelentése klór-, fluor- vagy brómatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkil-tiocsoport, trifluorometilcsoport vagy cianocsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom,

R² jelentése 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben 1 vagy 2 oxigén- vagy 1 kénatomot, vagy —SO— csoportot tartalmazhat, és amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R³ jelentése 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely 1–3 szénatomos alkoxi- vagy 1–3 szénatomos dialkilaminocsoporttal szubsztituálva lehet,

R⁴ jelentése 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal, hidroxikarbonilcsoporttal vagy alkoxirészében 1–3 szénatomos alkoxikarbonilcsoporttal szubsztituálva lehet vagy 3–5 szénatomos alkenilcsoport,

azzal a megszorítással, hogy R jelentése trifluorometilcsoporttól eltérő, ha R² etilcsoportot jelent.

Külön ki kell emelni azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R¹ trifluorometilcsoportot jelent, vagy jelentése cianocsoport, klór-, fluor- vagy brómatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy 1–3 szénatomos alkil-tio-csoport,

R² jelentése hidrogén- vagy klóratom,

R³ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben oxigén- vagy kénatomot vagy —SO— csoportot tartalmazhat, vagy alkilrészében 1–2 szénatomos fenilalkilcsoport,

R⁴ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, amely oxigénatomot vagy metilcsoporttal szubsztituált nitrogénatomot tartalmazhat,

R⁵ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, 2–3 szénatomos alkenilcsoport, 1–3 szénatomos alkoxikarbonilcsoporttal vagy hidroxikarbonilcsoporttal helyettesített alkilcsoport,

azzal a megszorítással, hogy R jelentése trifluorometilcsoporttól eltérő, ha R² etilcsoportot jelent

A találmány értelmében az (I) általános képletű laktonok előállíthatók, ha

a) egy (II) általános képletű laktont, a képletben

R, R¹, R² és R³ jelentése a fenti,

inert oldószerben bázissal deprotonálunk, majd egy (III) általános képletű vegyülettel, a képletben

R⁴ jelentése a fenti,

X jelentése könnyen lehasítható csoport, például klór-, bróm- vagy jódatom —OSO₂—R⁵ általános képletű csoport, amelyben

R⁵ jelentése alkil- vagy arilcsoport, alkilcsoport, vagy

b) egy (IV) általános képletű dihidro-piridint a képletben R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti.

R⁵ jelentése azonos R² jelentésével és

R⁶ jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, vagy —OR⁷ általános képletű csoport, amelyben

R⁷ szokásos alkohol-védőcsoportot jelent, adott esetben inert szerves oldószer, valamint megfelelő segédanyagok jelenlétében ciklizálunk.

Az alkalmazott kiindulási anyagoktól függően a találmány szerinti eljárás egyes változatai az A1 és A2 reakcióvázzal szemléltethetők.

Az a) eljárás során oldószerként bármely szokásos inert oldószert felhasználhatók. Előnyösen alkalmazhatók a savamidok, így dimetilformamid, hexametilfoszforsav-triamid, az éterek, így tetrahydrofuran vagy dioxán, a szulfoxidok, így dimetil-szulfoxid, vagy szulfolán.

Bázisként fémhidrideket, így nátriumhidridet, káliumhidridet, valamint amidokat, így nátriumamidot, káliumhidridet, valamint amidokat, így nátriumamidot, 4-diizopropilamidot, káliumetilamidot vagy fémalkileket, így butillitiumot, fenillitiumot, továbbá hidroxidokat, így káliumhidroxidot vagy nátriumhidroxidot, alkoholokat, így káliumperbutanolátot vagy káliummetilátot, valamint karbonátokat, így káliumkarbonátot használunk.

Az alkilezést -20°C és $+180^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen szobahőmérséklet, illetve az alkalmazott oldószert forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.

Az alkilezést általában légköri nyomáson végezzük, de elvégezhető adott esetben nyomás alatt is. A reagenseket tetszőleges mennyiségi arányban reagáltatjuk egymással, azonban előnyösen ekvimoláris arányt alkalmazunk.

A b) eljárás során a reakcióhőmérsékletet $0-200^{\circ}\text{C}$ között, előnyösen $20-150^{\circ}\text{C}$ között állítjuk be.

Az eljárások során általában légköri nyomáson dolgozunk, de kívánt esetben alkalmazható ennél nagyobb nyomás is.

A b) eljárás szerinti ciklizálást oldószert nélkül vagy oldószert jelenlétében végezzük. Oldószerként kívánt esetben a szokásos inert szerves oldószereket alkalmazhatók, előnyösen aromás szénhidrogének, így benzol, toluol vagy xilol, továbbá tetralin, kőolajfrakciók, éterek, így dioxán vagy tetrahydrofuran, glikolmono- vagy -diéter, valamint halogén-szénhidrogének, így di-, tri- vagy tetraalkólmétán, di-, vagy triklóretilén, valamint diglim.

A ciklizálást $20-300^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen $40-250^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, valamint légköri vagy ennél magasabb vagy alacsonyabb nyomáson, általában légköri nyomáson végezzük.

A b) eljárás során segédanyagként kívánt esetben savakat, bázisokat, fluoridokat vagy hidrogént alkalmazunk.

A kiindulási anyagként alkalmazott (II) általános képletű laktonok előállítását a 71 819 EP szabadalmi leírás ismerteti.

A kiindulási anyagként alkalmazott (III) általános képletű vegyületek az irodalomból ismertek vagy az irodalomból ismert eljárásokkal előállíthatók (A. C. Cape; J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945); 3 758 515 US szabadalmi leírás; Organic Reactions XV, 204 ff (1907); D. Bormmann: Umsetzungen von Diketenen mit Alkoholen, Phenolen und Mercapten in Houben-Wheil Methoden der organischen Chemie, VII/4. kötet, 230 ff (1968); J. Org. Chem. 43, 1541 (1978); Z. Chem. 10, 341 (1970); Suorey at al. J. Am. Chem. Soc. 66, 1933 (1944); 3 207 982 DE közrebocsátási irat).

Az R^6 helyén $—O—R^7$ általános képletű csoportot tartalmazó (IV) általános képletű kiindulási vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók. Az R helyén halogénatomot, előnyösen klór- vagy brómatomot tartalmazó (IV) általános képletű kiindulási vegyületek újak, és előállíthatók oly módon, hogy (V) általános képletű 1,4-dihidro-pirimidineket,

a képletben R, R^1-R^3 jelentése a fenti, halogénezőszerezettel reagáltatunk, inert szerves oldószert jelenlétében, adott esetben gyökképzők jelenlétében.

Oldószerként felhasználható bármely inert szerves oldószert, előnyösen halogénezett szénhidrogének, így di-, tri- vagy tetraalkólmétán.

Halogénezőszerként a szokásos halogénezőszereket alkalmazzuk előnyösen klórt, brómot, N-klór-szulcinimidet, vagy N-bróm-szulcinimidet, adott esetben gyökképzők, így azo-bisz-izovajsav-nitril vagy dibenzoilperoxid vagy fény jelenlétében.

A reakcióhőmérséklet széles határok között változtatható. Általában $0-120^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen az alkalmazott oldószert forráspontjának megfelelő hőmérsékleten dolgozunk.

A reakciót általában légköri nyomáson végezzük, de dolgozhatunk ennél nagyobb nyomáson is. Előnyösen a légköri nyomást alkalmazzuk.

A reagenseket tetszőleges arányban, előnyösen ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Amellett, hogy csekély mértékben hatnak a keringésre, jelentősen csökkentik a vércukorszintet és így a diabetes kezelésére felhasználhatók.

Az új hatóanyagokat az ismert módon a szokásos készítményekké, így tablettává, kapszulává, drázsévé, pirulává, granulátummá, aeroszollá, sziruppá, emulzióvá, szuszpenzióvá és oldattá alakítjuk, inert, nem toxikus, gyógyászati alalmas hordozóanyagok vagy oldószereket segítségével. A terápiás hatással rendelkező vegyület koncentrációja mintegy $0,5-90$ súly% a teljes keverékre vonatkoztatva, vagyis ezen belül olyan érték, amely szükséges a megadott dóziszint eléréséhez.

A készítmények előállíthatók például oly módon, hogy a hatóanyagot oldószerezettel és/vagy hordozóanyaggal keverjük el, adott esetben emulgeáló és/vagy diszpergáló szerek alkalmazásával, amikor is abban az esetben, ha hígítószerként vizet alkalmazunk, segédoldószerként adott esetben szerves oldószereket is használhatunk.

Alkalmasságok például a víz, nem toxikus szerves oldószereket, így paraffinok (például kőolajfrakciók), növényi olajok (például mogyoró- vagy százamolaj), alkoholok (például etanol, glicerin), glikolok (például propilén-glikol, poli(etilén-glikol)), szilárd hordozóanyagok, például természetes közetlisztek (például kaolin, agyag, talkum, kréta), szintetikus közetlisztek (például magas diszperzítási fokú kovasav vagy szilikátok), cukrok (például nád-, tej- és szőlőcukor), emulgeálószerkeket [például poli(oxi-etilén)-zsírsav-észterek, poli(oxi-etilén)-zsírsav-észterek, poli(oxi-etilén)-zsíralkohol-éterek, alkil-szulfonátok, vagy aril-szulfonátok], diszpergálószerkeket (például lignin, szulfitszennylég, metil-cellulóz, keményítő és poli(vinil-pirrolidon)) és csúszató anyagok (például magnézium-sztearát, talkum, sztearinsav és nátrium-lauril-szulfát).

Az adagolást a szokásos módon végezzük, előnyösen orálisan vagy parenterálisan, különösen perlinguálisan vagy intravénisan. Orális adagolás esetén a tablettát a fent felsorolt hordozóanyagok mellett természetesen egyéb anyagokat, így nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot és dikalcium-foszfátot is tartal-

mazhat, más adalékanyagokkal, így keményítőt, előnyösen burgonyakeményítőt, zselatinnal és más hasonló anyaggal együtt. A tablettázáshoz alkalmazhatók még csúszató anyagok, így magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát és talkum is. Orális adagolásra szánt vizes szuszpenzió és/vagy elixír esetén a hatóanyagok a fent felsorolt segédanyagok mellett különböző izanyagokkal és színező anyagokkal is keverhetők.

Parenterális adagoláshoz alkalmas folyékony hordozóanyaggal készített oldatot használunk.

Általában előnyösnek bizonyult az orális adagolásnál mintegy 0,01–200 mg/kg testsúly, előnyösen mintegy 0,1–50 mg/kg testsúly napi dózist alkalmazni.

Bizonyos esetekben mégis szükséges lehet az előírtól eltérő mennyiségek alkalmazása, a testsúlytól, az alkalmazott adagolási módtól, a betegről és gyógyszerekkel szemben mutatott érzékenységtől, valamint az adagolás idejétől és intervallumától függően. Így bizonyos esetekben elegendő lehet kisebb mennyiségek adagolása is, míg más esetekben nagyobb mennyiségek adagolása szükséges. Nagyobb mennyiségek adagolása esetén célszerű ezt a teljes napra elosztva több részletben beadni. Ezek a lehetőségek mind az emberi gyógyászatban, mind az állatgyógyászatban fennállnak.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal világítjuk meg.

1. példa

1-etil-2-metil-4-(2-trifluorometil-fenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-metilészter

50 mmól 2 - metil - 4 - (2 - trifluorometil - fenil) - 5 - oxo - 1,4,5,7 - tetrahidrofuro - [3,4-b]piridin - 3 - karbonsav - metil - észtert 100 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk és 50 mmól nátriumhidriddel elegyítjük. A reakcióelegyet 10 percen keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd 55 mmól etiljodidot adunk hozzá és 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután bepároljuk, és a maradékot CH_2Cl_2 -ben felvesszük, vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk és átkristályosítjuk. A termék olvadáspontja 150–152 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$ összegképletre:

számolt: C 59,8, H 4,8, N 3,7;

talált: C 59,7, H 4,6, N 3,8.

Kitermelés: az elméleti 26 %-a.

2. példa

1-allil-2-metil-4-(2-trifluorometil-fenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-metilészter

Az 1. példában ismertetett módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy oldószerként dimetilformami-

dot és alkilezőszerként allilbromidot alkalmazunk. Így módon amorf anyagot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,4$ (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,7 (s, 2H), 5,4 (d, 2H), 5,8–6,0 (m, 1H), 7,3–7,7 (m, 4H) ppm.

Elemanalízis a $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$ összegképletre:

számolt: C 61,1, H 4,6, N 3,6;

talált: C 61,4, H 4,4, N 3,4.

Kitermelés: az elméleti 27 %-a.

3. példa

4-(2-klór-fenil)-1-etil-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etilészter

50 mmól 4 - (2 - klór - fenil) - 2 - metil - 5 - oxo - 1,4,5,7 - tetrahidrofuro[3,4-b]piridin - 3 - karbonsav - etilésztert tetrahidrofuranban oldunk és -78 °C hőmérsékleten 50 mmól litium-diizopropilammiddal, majd 50 mmól etiljodiddal elegyítjük. Ezután szobahőmérsékletre melegítjük és 1 órán keresztül kevertetjük, majd az 1. példával azonos módon feldolgozzuk. A termék olvadáspontja 140–141 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ összegképletre:

számolt: C 63,0, H 5,6, N 9,8;

talált: C 62,4, H 5,9, N 9,8.

Kitermelés: az elméleti 53 %-a.

4. példa

4-(2-klór-fenil)-1,2-dimetil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-propilészter

50 mmól 4 - (2 - klór - fenil) - 2 - metil - 5 - oxo - 1,4,5,7 - tetrahidrofuro[3,4-b]piridin - 3 - karbonsav - propilésztert 150 ml dimetilszulfidban oldunk, 7 g káliumhidroxidport és 50 mmól metiljodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd jeges vízre öntjük és CH_2Cl_2 -vel extraháljuk, majd szárítjuk, bepároljuk és átkristályosítjuk. A termék olvadáspontja 173–177 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ összegképletre:

számolt: C 63,0, H 5,6, N 9,8;

talált: C 62,8, H 5,9, N 10,0.

Kitermelés: az elméleti 60 %-a.

Hasonló módon kerülnek előállításra az 1. táblázat szerinti vegyületek:

I. táblázat

Példa sz.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Op.	A	Összegképlet	Elemanalízis számolt/tajált	B
5.	—Cl	H ₄	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—CH ₂ —CH=CH ₂	132°	1	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₄	C 64,3 H 5,4 N 3,8 C 64,0 H 5,3 N 3,4	50 %
6.	—Cl	H	—CH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	137—139°	1	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₄	C 62,2 H 5,2 N 4,0 C 61,8 H 5,5 N 3,7	59 %
7.	—Cl	H	—(CH ₂) ₃ —CH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	169—174°	1	C ₂₂ H ₂₂ ClNO ₄	C 64,7 H 6,2 N 3,6 C 64,3 H 6,7 N 3,3	49 %
8.	—Cl	H	—CH ₂ —CH ₃	—CH ₃	—(CH ₂) ₂ —CH ₃	136—139°	2	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₄	C 63,9 H 5,9 N 3,7 C 63,0 H 6,3 N 3,7	33 %
9.	—Cl	H	—CH(CH ₃) ₂	—CH ₃	—CH ₂ CH ₃	110—112°	3	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₄	C 63,9 H 5,9 N 3,7 C 63,1 H 6,2 N 3,6	50 %
10.	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —OCH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	145°	1	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₅	C 61,3 H 5,7 N 3,8 C 60,9 H 6,1 N 3,5	48 %
11.	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —S—CH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	131—135°	1	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₄ S	C 58,9 H 5,4 N 3,4 C 58,4 H 5,9 N 3,4	54 %
12.	CH ₃	H	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—C ₂ H ₅	103—110°	1	C ₁₀ H ₂₃ NO ₄	C 70,4 H 6,8 N 4,1 C 70,3 H 6,9 N 4,1	38 %
13.	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —CH ₃	—CH ₃	—C ₂ H ₅	146—150°	1	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₄	C 63,4 H 5,9 N 3,7 C 63,2 H 6,1 N 3,6	37 %
14.	—Cl	3-Cl	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—C ₂ H ₅	123—125°	2	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄	C 57,6 H 4,8 N 3,9 C 57,4 H 5,7 N 3,5	25 %
15.	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ -fenil.	—CH ₃	—C ₂ H ₅	87°	2	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₄	C 68,6 H 5,5 N 3,2 C 68,3 H 5,2 N 3,2	95 %
16.	—Cl	6-Cl	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—C ₂ H ₅	130°	3	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄	C 57,6 H 4,8 N 3,5 C 57,5 H 5,1 N 3,4	53 %

1. táblázat folytatása

Példa sz.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Op.	A	Összegképlet	Elemanalízis számolt/talált	B
17.	—Cl	4-Cl	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—C ₂ H ₅	121—124°	3	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄	C 57,6 H 4,8 N 3,5 C 57,4 H 5,2 N 3,6	59 %
18.	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —S—CH ₃ O	—CH ₃	—C ₂ H ₅	amorf*	1	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₅ S	C 56,7 H 5,2 N 3,3 C 56,5 H 5,5 N 3,1	25 %
19.	—Cl	H	—(CH ₂) ₅ —CH ₃	—CH ₃	—C ₂ H ₅	olaj	1	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₄	C 66,1 H 5,8 N 4,1 C 65,8 H 7,0 N 3,3	47 %
20.	—F	H	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—C ₂ H ₅	183—186°	1	C ₁₉ H ₂₀ FNO ₄	C 66,1 H 5,8 N 4,1 C 66,0 H 5,9 N 4,0	47 %
21.	—SCH ₃	H	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—C ₂ H ₅	123—126°	1	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄ S	C 64,3 H 6,2 N 3,8 C 64,1 H 6,3 N 3,8	70 %
22.	—Br	H	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—C ₂ H ₅	141—143°	1	C ₁₉ H ₂₀ BrNO ₄	C 56,2 H 5,0 N 3,4 C 56,1 H 5,0 N 3,1	53 %
23.	—Cl	H	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—CH ₂ —COOH	135—139°	1	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₆	C 58,3 H 4,6 N 3,6 C 58,2 H 4,7 N 3,4	49 %
24.	—Cl	H	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—CH ₂ —COOC ₂ H ₅	amorf	1	C ₂₁ H ₂₂ ClNO ₆	C 60,1 H 5,3 N 3,4 C 60,0 H 5,7 N 3,3	41 %
25.	—Cl	H	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —OCH ₃	—CH ₃	134—137°	1	C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₅	C 60,4 H 5,3 N 3,7 C 60,1 H 5,5 N 3,6	54 %
26.	—Cl	H	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —N(CH ₃) ₂	—C ₂ H ₅	144—147°	1	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₄	C 63,1 H 6,5 N 6,7 C 62,8 H 6,8 N 6,6	14 %
27.	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —OC ₂ H ₅	—CH ₃	—CH ₃	147—149°	1	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₅	C 61,3 H 5,7 N 9,1 C 61,1 H 5,9 N 9,0	38 %

28.	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —OC ₂ H ₅	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	120—122°	1 C ₂₇ H ₂₄ ClNO ₅	C 62,5 H 6,0 N 3,5 30 % C 62,3 H 6,2 N 3,5
29.	—CH ₃	H	—(CH ₂) ₂ —OCH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	151—154°	1 C ₂₁ H ₂₅ NO ₅	C 67,9 H 6,8 N 3,8 43 % C 67,5 H 7,4 N 3,6
30.	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —OCH ₃	—CH ₃	—CH ₃	171—173°	1 C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₅	C 60,4 H 5,3 N 3,7 37 % C 60,0 H 5,8 N 3,7
31.	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —OCH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH=CH ₂	99—100°	1 C ₂₁ H ₂₂ ClNO ₅	C 62,5 H 5,5 N 3,5 62 % C 62,1 H 5,6 N 3,5
32.	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —O—(CH ₂) ₂ —OCH ₃	—CH ₃	—CH ₃	115—117°	1 C ₂₇ H ₂₄ ClNO ₆	C 59,8 H 5,7 N 3,3 23 % C 59,5 H 5,9 N 3,2
33.	—Cl	H	—C(CH ₃) ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	131—130°	1 C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₄	C 64,7 H 6,2 N 3,6 48 % C 64,5 H 6,4 N 3,7
34.	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —CH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	133—135°	1 C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₄	C 64,7 H 6,2 N 3,6 45 % C 64,4 H 6,3 N 3,5
35.	—CH ₃	H	—CH(CH ₃) ₂	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	100—103°	1 C ₂₁ H ₂₃ NO ₄	C 71,0 H 7,1 N 3,9 21 % C 70,8 H 7,2 N 3,9
36.	—CH	H	—CH(CH ₃) ₂	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	152—155°	1 C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	C 68,8 H 6,1 N 7,7 51 % C 68,8 H 6,2 N 7,6

*: MS: 423 (M⁺), 406 (90 %), 378, 332, 316, 288, 248, 222, 177, 75.

A = Előállítást bemutató példa száma.

B = Kitermelés (az elméleti %-ában).

37. példa

1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-4-(2-klór-fenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropilészter

50 mmól 4 - (2 - klór - fenil) - 2 - metil - 5 - oxo - 1,4,5,7 - tetrahydrofuro[3,4-b]piridin - 3 - karbonsav - izopropilésztert dimetilformamidban oldunk és 50 mmól nátriumhidriddel deprotonizáljuk, majd 100 mmól acetaldehid - etil - (2 - bróm - etil) - ketállal elegyítjük. A reakcióelegyet 1 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten melegítjük, majd bepároljuk és sósavval elegyítjük. Végül vízzel kicsapatjuk. A kapott termék olvadáspontja 140 - 143 °C (metanolból).

Elemanalízis a $C_{20}H_{22}ClNO_5$ összegképletre:

számolt: C 61,3, H 5,7, N 3,6;
talált: talált: C 61,0, H 5,9, N 3,6.

Kitermelés: az elméleti 50 %-a.

38. példa

1-(2-dietilamino-etil)-2-metil-4-(2-klór-fenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropilészter

A 2. példával analóg módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy alkilezőszerként N-(2-klór-etil)-dietilamint alkalmazunk. A kapott termék olvadáspontja 134 - 137 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{31}ClN_2O_4$ összegképletre:

számolt: C 64,5, H 7,0, N 6,3;
talált: C 64,6, H 7,1, N 6,3.

Kitermelés: az elméleti 69 %-a.

39. példa

1-etil-2-metil-4-(2-nitro-fenil)-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropilészter

50 mmól 4 - (2 - nitro - fenil) - 2 - metil - 5 - oxo - 1,4,5,7 - tetrahydrofuro[3,4-b]piridin - 3 - karbonsav - izopropilésztert a 2. példával analóg módon reagáltatunk, azzal a különbséggel, hogy allil-bromid helyett etil-bromidot alkalmazunk. A reakcióelegyet a szokásos módon feldolgozzuk, majd szilícium-dioxidon $CHCl_3$ /metilalkohol 9 : 1 futtatószerrel oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk. Ily módon amorf anyagot kapunk.

MS (DCI, izobután): 415 (50 %), 387 (100 %), 369 (20 %), 355 (10 %), 327 (10 %).

Elemanalízis a $C_{20}H_{22}N_2O_6$ összegképletre:

számolt: C 62,2, H 5,7, N 7,3;
talált: C 62,1, H 5,8, N 7,2.

Kitermelés: az elméleti 26 %-a.

40. példa

1-etil-2-metil-4-(2-klór-6-fluor-fenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropilészter

50 mmól 4 - (2 - klór - 6 - fluor - fenil) - 2 - metil - 5 - oxo - 1,4,5,7 - tetrahydrofuro[3,4-b]piridin - 3 - karbonsav - izopropilésztert tetrahydrofuranban oldunk, káliumhidroxidporral elegyítjük, és etiljodiddal alkilezzük. A kapott termék olvadáspontja 115 - 118 °C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{21}FCINO_4$ összegképletre:

számolt: C 61,0, H 5,4, N 3,6;
talált: C 60,8, H 5,6, N 3,6.

Kitermelés: az elméleti 43 %-a.

41. példa

1-etil-2-metil-4-(2-klór-fenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropilészter

20 mmól 4 - (2 - klór - fenil) - 2,6 - dimetil - 1 - etil - 1,4 - dihidro - piridin - 3,5 - dikarbonsav - diizopropilésztert széntetrakloridban 10 mmól N-bróm-szukcinimiddal és katalitikus mennyiségű azo-diizo-butironitrillel forralunk 1 éjszakán keresztül. A reakcióelegyet ezután szűrjük, bepároljuk és Kieselgelen kromatografáljuk. A kapott termék olvadáspontja 110 - 112 °C.

42. példa

1-etil-2-metil-4-(2-klór-fenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropilészter

50 mmól 2 - acetoxi - 4 - (2 - klór - fenil) - 6 - metil - 3,5 - dikarbonsav - (3 - etil - 5 - izopropil) - diésztert dimetilformamidban 50 mmól nátriumhidriddel deprotonizálunk, majd 50 mmól etil-jodiddal elegyítjük, és 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután forgó vákuumbepároló készülékben bepároljuk, a maradékot etilalkoholban oldjuk, vizes sósavval elegyítjük és 1 órán keresztül forraljuk. Ezután bepároljuk és átkristályosítjuk. A kapott termék olvadáspontja 110 - 111 °C.

A hatóanyagok vércukorszintcsökkentő hatását Wistar típusú him patkányokon mértük, amelyek súlya 140 - 190 g. A patkányokat a hatóanyag adagolása előtt 18 órával lemértük és hatos csoportokba osztottuk. A hatóanyagokat közvetlenül az adagolás előtt vizes, 0,75 %-os tragant-szuszpenzióban szuszpendáltuk. A tragant-szuszpenziót (kontrollvizsgálat), illetve a tragant-szuszpenzióba felvett hatóanyagot gégeszonda segítségével adagoltuk.

Az adagolás után 30, 60 és 120 perccel minden patkánynál vérmintát vettünk a retroorbitális vénap-

lexusból. Az automatikus készülékkel levett 30 µl vért 0,3 ml (0,16 %-os) uranil-acetáttal fehérjementesítettük. Centrifugálás után a felső fázisból a glikózt glükózoxidáz-módszerrel vizsgáltuk, színreagensként 4-amino-fenazont alkalmazva, Gemsac Fastanalyzer fotométer segítségével. Az eredmények értékelését a Student-féle t-tesztel végeztük, szignifikáns határként $p < 0,05$ alapján.

Azokat az anyagokat tekintettük hatásosnak, amelyek a csak tragant-szuszpenzióval kezelt kontrollcsoporthoz viszonyítva adott időpontig legalább 10 %-ban csökkentették a vércukor koncentrációját.

A kapott eredményeket a kontroll százalékában kifejezve a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat

A hatóanyag példaszáma	A vércukorszint csökkenése a kontroll %-ban 30 mg/kg p.o. dózis mellett
2	14 %
3	23 %
4	14 %
5	19 %
6	23 %
7	19 %
9	30 %
10	26 %
11	17 %
12	19 %
13	19 %
14	18 %
15	10 %
16	21 %
17	28 %
18	13 %
19	10 %
20	17 %
21	15 %
22	16 %
23	10 %
24	21 %
25	12 %
26	16 %
27	17 %
28	30 %
29	14 %
30	15 %
31	14 %
32	23 %
33	20 %
34	21 %
35	30 %
36	30 %
37	26 %
38	25 %
39	17 %
40	20 %

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű laktonek előállítására, a képletben
- 5 R jelentése halogénatom, trifluorometilcsoport, cianocsoport, nitrocsoport, valamint rövid szénláncú alkil- vagy alkiltiocsoport,
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,
10 R² jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, melyet adott esetben 1 vagy 2 oxigénatom, 1 kénatom vagy 1—SO— csoport szakíthat meg, valamint adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet,
- 15 R³ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben rövid szénláncú alkoxicsoporttal vagy alkilrészében rövid szénláncú dialkilamincsoporttal szubsztituálva lehet,
- R⁴ jelentése 3–5 szénatomos alkenilcsoport, vagy 20 rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben —COOH csoporttal, alkilrészében rövid szénláncú —COO-alkil csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy alkilrészében rövid szénláncú dialkilamincsoporttal szubsztituálva lehet
- 25 izomere, izomerelegyek, racémátok és optikai antipódok formájában, azzal a megszorítással, hogy R jelentése trifluorometilcsoporttól eltérő, ha R² etilcsoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy
- a) egy (II) általános képletű laktont, a képletben R, R¹, R², R³ jelentése a tárgyi körben megadott,
30 (III) általános képletű vegyülettel, a képletben R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott,
- X jelentése könnyen lehasítható csoport, például klór-, bróm- vagy jódatom, —OSO₂—R⁵ általános képletű csoport, amelyben
35 R⁵ jelentése alkil- vagy arilcsoport, alkilezünk, vagy
- b) egy (IV) általános képletű dihidro-piridint, a képletben
40 R, R¹, R², R³, R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott, R⁵ jelentése azonos R² jelentésével, és
- R⁶ jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, vagy —OR⁷ általános képletű csoport, amelyben
45 R⁷ szokásos alkoholvédőcsoportot jelent, adott esetben inert szerves oldószer, valamint megfelelő segédanyagok jelenlétében ciklizálunk.
- (Elsőbbsége: 1985. 03. 20.)
- 50 2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás *azzal jellemezve*, hogy -20 °C és +180 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.
- (Elsőbbsége: 1985. 03. 20.)
- 55 3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás és a 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy inert oldószerként savamidot, étert vagy szulfoxidot és bázisként fém-hidridet, fémamidot, fém-alkil-vegyületet, fém-hidroxidot, és/vagy fém-alkoholátot alkalmazunk.
- 60 (Elsőbbsége: 1985. 03. 20.)

4. Eljárás gyógyszerészeti készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű laktont, a képletben

R, R¹ R² R³ és R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott,

gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk össze, és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1985. 03. 20.)

5. Eljárás az (I) általános képletű laktonok előállítására, a képletben

R jelentése halogénatom, trifluormetilcsoport, cianocsoport, nitrocsoport, valamint rövid szénláncú alkil- vagy alkiltiocsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

R² jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, melyet adott esetben 1 vagy 2 oxigénatom, 1 kénatom vagy 1 —SO—csoport szakíthat meg, valamint adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R³ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben rövid szénláncú alkoxicsoporttal vagy alkilrészében rövid szénláncú dialkilamincsoporttal szubsztituálva lehet,

R⁴ jelentése 3–5 szénatomos alkenilcsoport, vagy rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben —COOH csoporttal, alkilrészében rövid szénláncú —COO-alkil csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy alkilrészében rövid szénláncú dialkilamincsoporttal szubsztituálva lehet

izomerek, izomerelegyek, racemátok és optikai anti-pódok formájában azzal a megszorítással, hogy R je-

lentése trifluormetilcsoporttól eltérő, ha R² etilcsoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy

egy (II) általános képletű laktont, a képletben R, R¹, R², R³ jelentése a tárgyi körben megadott, inert oldószerben bázissal deprotonálunk, majd egy (III) általános képletű vegyülettel, a képletben

R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott,

X jelentése könnyen lehasítható csoport, például klór-, bróm- vagy jódatom. —OSO₂—R⁵ általános képletű csoport, amelyben

R⁵ jelentése alkil- vagy arilcsoport, alkilezzük.

(Elsőbbsége: 1984. 03. 23.)

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy —20 °C és +180 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

(Elsőbbsége: 1984. 03. 23.)

7. Az 5. és 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy inert oldószerként savamidot, étert vagy szulfoxidot és bázisként fém-hidridet, fémamidot, fém-alkil-vegyületet, fém-hidroxidot, és/vagy fém-alkoholátot alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1984. 03. 23.)

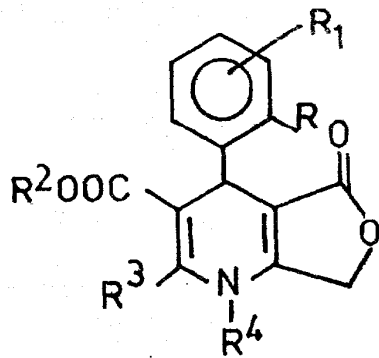
8. Eljárás gyógyszerészeti készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 5. igénypont szerint előállított (I) általános képletű laktont, a képletben

R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése az 5. igénypontban megadott,

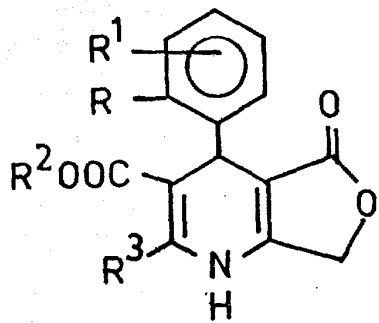
gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk össze, és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1984. 03. 23.)

4 db rajz



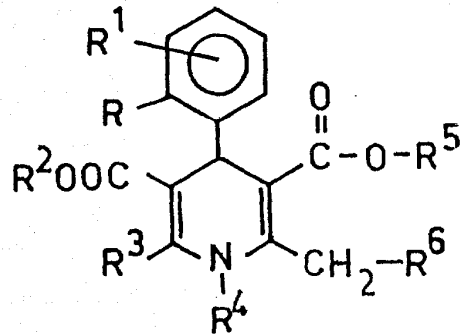
(I)



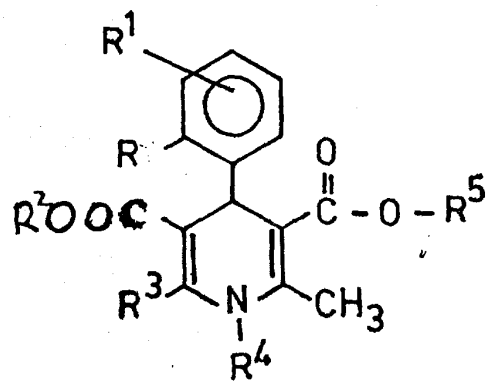
(II)



(III)

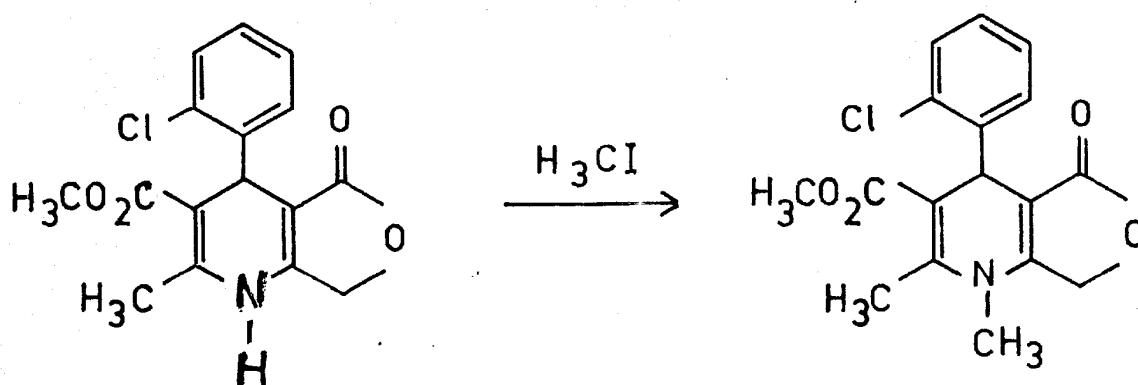


(IV)

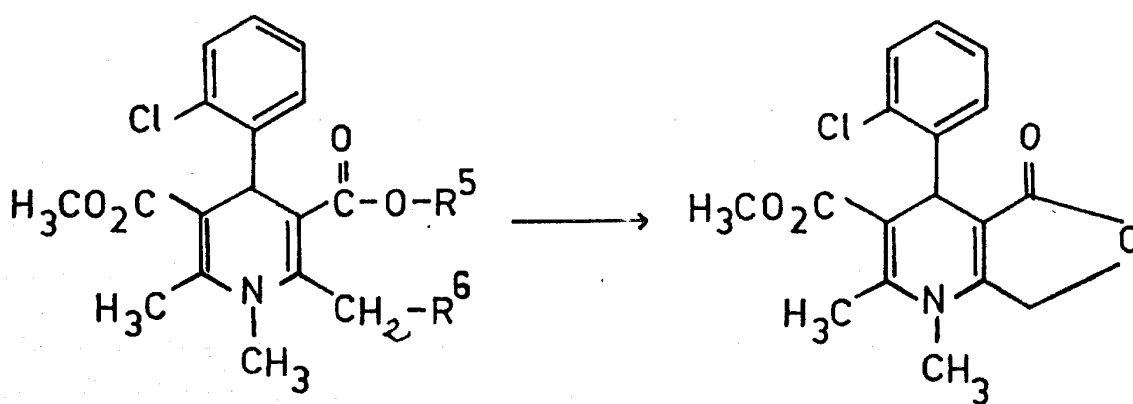


(V)

A1 reakcióvázlat



A2 reakcióvázlat



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Illmer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet