



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

223 578 B1

(21) A bejelentés ügyszám: P 94 02462
(22) A bejelentés napja: 1993. 02. 24.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/843,690 1992. 02. 28. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 93/01621
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/16994

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 211/22

C 07 D 213/30

(40) A közzététel napja: 1995. 10. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2004. 09. 28.

(72) Feltalálók:

Hughes, David L., Old Bridges, New Jersey (US)
Chung, John Y., Edison, New Jersey (US)
Zhao, Dalian, Scotch Plains, New Jersey (US)

(73) Szabadalmaz:

Merck and Co. Inc., Rahway, New Jersey (US)

(74) Képviseelő:

Molnár Imre, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

(54)

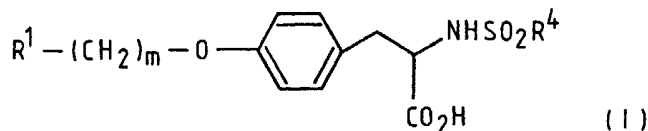
Eljárás fibrinogénreceptor-antagonista hatású 0-[4-(4-heterociklusos)-alkil]-tirozin-származékok előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya új, nagy hatásfokkal végrehajtható, négylépéses eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R¹ jelentése olyan 6 tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy nitrogénatomot tartalmaz;

m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6; és
R⁴ jelentése alkilcsoport – előállítására.



A találmány tárgya eljárás fibrinogénreceptor-antagonista hatású 0-[4-(heterociklusos)-alkil]-tirozin-származékok előállítására.

Az 1991. augusztus 30-án benyújtott, 750 647 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben ismertettek olyan fibrinogénreceptor-antagonistákat, illetve eljárást ezek előállítására, amelyek előállítása a jelen találmány tárgya is. Közelebbről az (1-9) képletű vegyületet 11 lépésből álló eljárásban állítják elő az említett bejelentés szerint, és éterképzéshez potenciálisan veszélyes nátrium-hidrid-dimetil-formamid kombinációt is hasznosítottak, mimellett kromatográfiás tisztításra is szükség van.

Zenitz a 3 124 586 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, illetve Singerman és munkatársai a J. Heterocyclic Chem., 3, 74 (1966) szakirodalmi helyen eljárást ismertetnek 4-(4-piperidinil)-butanol előállítására.

Beumel és munkatársai a Synthesis, 43 (1974), Screttas és munkatársai a Chimia, 109 (1970), továbbá Osuch és munkatársai a Chimia, 1723 (1956) szakirodalmi helyen módszert ismertetnek a 4-pikolin metallizálására. Barlos és munkatársai a Liebigs. Ann. Chem., 1407 (1986) szakirodalmi helyen a tirozinszármazékok Mitsunobu-alkilezését írják le.

Célul tűztük ki az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R¹ jelentése olyan 6 tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy nitrogénatomot tartalmaz;

m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6; és

R⁴ jelentése 1–10 szénatomot tartalmazó alkilcsoport –

előállítására rendkívül hatékony eljárás kidolgozása.

Felismertük, hogy az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R¹ jelentése olyan 6 tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy nitrogénatomot tartalmaz;

m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6; és

R⁴ jelentése 1–10 szénatomot tartalmazó alkilcsoport – és sóik úgy állíthatók elő, hogy valamely (1) általános képletű vegyületet – a képletben R¹ jelentése a korábban megadott – n-butil-lítiummal, majd valamely (5) általános képletű vegyülettel – a képletben m értéke a korábban megadott és R jelentése tetrahidropiranyilcsoport – reagáltatunk, majd egy így kapott (2) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, m és R jelentése a korábban megadott – először etanolban gáz alakú hidrogén-kloriddal kezeljük, majd tetrahidrofuranban trietil-aminnal semlegesítjük, és egy így kapott (3) általános képletű vegyületet – a képletben R¹ és m jelentése a korábban megadott – valamely (4) általános képletű vegyülettel – a képletben R⁴ jelentése a korábban megadott – reagáltatunk trifetil-foszfin, diizopropil azo-dikarboxilát és tetrahidrofuran jelenlétében, az így kapott észtert hidrolízisnek vetjük alá lítium-hidroxiddal tetrahidrofuran, metanol és víz jelenlétében, ezután kívánt esetben R¹ jelentésében

a telítetlen heterociklusos csoportot telített heterociklusos csoporttá alakítjuk szelektív hidrogénezéssel és/vagy sót képzünk.

Ha tehát az így kapott (I) általános képletű vegyületben R¹ jelentése piridilcsoport, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (II) általános képletű vegyületek – a képletben m és R⁴ jelentése a korábban megadott – előállíthatók hidrogéngázzal szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében ecetsavban végzett szelektív redukálás, majd hidrogén-kloridos kezelés útján.

A találmány szerinti eljárás megvalósításakor egyszerű szerkezetű és alacsony költségekkel beszerezhető kiindulási anyagokat alkalmazunk, ugyanakkor az éterképzéshez a nagy hozammal végrehajtható és egyszerű tisztítási módszert igénylő Mitsunobu-reakciót használjuk. Az eddig ismert eljárásnál – miként említettük – az éterképzéshez az alacsony hozammal végrehajtható, kromatográfiás tisztítást igénylő, potenciálisan veszélyes nátrium-hidrid-dimetil-formamid kombinációt alkalmazó módszert hasznosítottuk.

A találmány szerinti eljárás különösen előnyösen alkalmazható az (1-9) képletű vegyület előállítására. Ennek során hatlépéses szintézisben 4-pikolint (a piperidin latens formája) használunk, ami főlegessé teszi védőcsoport használatát. A megfelelő tirozinszármazék O-alkilezése a Mitsunobu-reakció körülményei között, a képződött metil-észter elszappanosítása, a Mitsunobu-reakcióban képződött melléktermékek eltávolítása extrakció útján, és átkristályosítások után magas hozammal és tisztaságban a kívánt piridil-származék állítható elő. Az utóbbi piridingyűrűjét azután ecetsavban 70 °C-on 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátoron szelektíven hidrogénezhetjük, a (III) képletű vegyületet kapva.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

A példa szerinti reagáltatássorozatot az A) reakcióvázlatban mutatjuk be.

N-(*n*-Bután-szulfonil)-*L*-tirozin-metil-észter – (1-6) vegyület – előállítása

Mechanikai keverővel, visszafolyató hűtővel, nitrogéngáz bevezetésére szolgáló egységgel, hidrogén-klorid-csapdával, melegítőegységgel és hőmérővel felszerelt, 50 liter térfogatú, négy nyakú gömblobbikot egy éjszakán át nitrogéngázzal öblítünk át, majd bemérünk 1304 g (5,628 mol) *L*-tirozin-metil-észter-hidrokloridot, 16 liter acetonitrilt, 994,3 g (12,57 mol) piridint és 924,83 g (5,906 mol) *n*-bután-szulfonil-kloridot. A reakcióelegyet 65 °C-on tartjuk 20 órán át, majd az oldószert vákuumban 40 °C-on 1-2 napon át tartó elpárologatással eltávolítjuk. A visszamaradt fekete színű olajat 8,5 liter 10%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldattal mossuk, majd 8-8 liter metilén-kloriddal négyszer extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot szinterelt üvegből készült szűrőn átszűrjük, felső fázisként 2,9 kg magnézium-szulfátot és alsó fázisként 1,3 kg „flash”-minőségű szilícium-dioxidot használva. A szűrlet bepár-

lásakor 90%-os tisztaságú szilárd anyagot kapunk. Ezt melegítés közben feloldjuk 5 liter toluolban, majd az oldatot szobahőmérsékleten 5 órán át állni hagyjuk és ezután szűrjük. A szűrőleplenyt 2 liter toluollal mossuk, majd szárítjuk. Ekkor 857,5 g (48%) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk 70–71 °C olvadáspontú, szürkésfehér színű csapadék formájában.

$[\alpha]_D^{25} = -27,0^\circ$ ($c=0,967$, MeOH)

MS (EI) m/z 315 (M^+)

1H -NMR (CD_3OD) δ : 7,06 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J=7,7$ Hz), 4,10 (ABq, $J=9,6$, 5,1 Hz, 1H), 3,02 (ABq, $J=13,7$, 5,1 Hz, 1H), 2,73 (ABq, $J=13,7$, 9,6 Hz, 1H), 2,61 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,83 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (CD_3OD) δ : 174,1, 157,6, 131,6, 128,8, 116,3, 59,5, 54,1, 52,8, 39,0, 26,5, 22,5, 13,9.

Elemzési eredmények a $C_{14}H_{21}O_5NS$ képlet alapján:
számított: C%=53,32, H%=6,71, N%=4,44;
talált: C%=53,37, H%=6,85, N%=4,42.

4-(4-Piridinil)-butanol – (1–5) vegyület – előállítása

Mechanikai keverővel, visszafolyató hűtővel, oldalágas adagolótölcsérrel és hőmérővel felszerelt, 12 liter térfogatú, négynekű gömblobbikot egy éjszakán át nitrogéngázzal öblítünk át, majd beadagolunk 2,4 liter tetrahydrofuránt és 322,5 g (3,46 mol) 4-pikolint. Az így kapott elegyet –40 °C-ra lehűtjük, majd lassan, a belső hőmérsékletet –30 °C-on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten tartva beadagolunk 2,69 liter, hexánnal készült, 1,56 mólos n-butil-lítium-oldatot (4,21 mol). Az adagolás közel 1 órát vesz igénybe, kis mennyiségű csapadékot tartalmazó, narancsszínű oldatot eredményezve. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre melegítjük, 4 órán át állni hagyjuk és –20 °C-ra visszahűtjük. Az adagolótölcséren át ezután lassan beadagoljuk 850,0 g (3,81 mol) 2-(3-bróm-propoxi)-tetrahydrofurán 450 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát, az adagolás során a hőmérsékletet –5 °C-on vagy ennél alacsonyabb értéken tartva. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át állni hagyjuk, majd 3 liter jeges vizet adunk hozzá. A vizes elegyet 2 liter, 1,5 liter, majd 1 liter etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített extraktumot 4 liter vízzel mossuk és bepároljuk. Ekkor 874 g mennyiségben a nyers (1–3) vegyületet kapjuk olaj formájában, amelyet a következő lépésben közvetlenül felhasználunk.

873 g (1–3) vegyület 3,5 liter etanollal készült oldatához hozzáadjuk 278 g (7,61 mol) gáz alakú hidrogén-klorid 2,5 liter etanollal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük és ezután vákuumban bepároljuk. Az ekkor kapott olajat feloldjuk 700 ml meleg izopropanol és 50 ml etanol el egyében, majd mechanikai keverés közben lassan beadagolunk 1,2 liter izopropil-acetátot. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át állni hagyjuk, majd jeges vízben lehűtjük és nitrogéngáz alatt szűrjük. A szűrőleplenyt 500–500 ml izopropil-acetáttal háromszor mossuk, majd vákuumban nitrogéngáz alatt megszáritjuk, 280 g mennyiségben az (1–4) vegyületet kapva.

280 g (1–4) vegyület 2 liter vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatához lassan hozzáadjuk 166 g (1,64 mol) trietil-amin 400 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük, szűrjük és a kiszűrt trietil-amin-hidrokloridot 500–500 ml tetrahydrofuránnal kétszer mossuk. A szűrletet ezután vákuumban szárazra pároljuk, amikor 200 g mennyiségben (4-pikolinra számítva az összhozam 40%) az (1–5) vegyületet kapjuk.

Az (1–4) vegyület fizikai állandói:

Olvadáspont: 153–154 °C.

MS (CI) m/z 151 ($M^+ - HCl$)

1H -NMR (CD_3OD) δ : 1,63 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,99 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 8,72 (d, $J=6,5$ Hz, 2H);

^{13}C -NMR (CD_3OD) δ : 27,3, 32,9, 36,7, 62,2, 128,6, 142,1, 166,6.

Elemzési eredmények a $C_9H_{14}NOCl$ képlet alapján:
számított: C%=57,60, H%=7,52, N%=7,46,

Cl%=18,89;

talált: C%=57,65, H%=7,34, N%=7,33,

Cl%=19,17.

N-(*n*-Bután-szulfonil)-*O*-[4-(4-piridinil)-butil]-*L*-tirozin – (1–8) vegyület – előállítás

Mechanikai keverővel, nitrogéngáz bevezetésére alkalmas eszközzel és hőmérővel felszerelt, 5 liter térfogatú, száraz háromnekű gömblobbikba bemérjük 400,3 g (1,268 mol) *N*-(*n*-bután-szulfonil)-*L*-tirozin-metil-észter és 417,5 g (1,595 mol) trifenil-foszfín 600 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát, majd lassan, 3,5 óra leforgása alatt beadagoljuk 207,0 g (1,37 mol) 4-(4-piridinil)-butanol és 319,9 g (1,582 mol) diizopropil azo-dikarboxilát 475 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát 1 literes adagolótölcsér segítségével. A hőmérsékletet 23–26 °C-on tartjuk vízfürdő segítségével. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet további 30 percen át keverjük, majd 1,2 liter hexánt és 60 ml metilén-kloridot adagolunk. Az így kapott elegyet ezután 5 literes, szinterelt üvegből készült tölsérben felső fázisként 1 kg homokból és alsó fázisként 3 kg „Silica Gel 60” márkanevű szilikagélből (Bodman Industries, Aston, Pennsylvania állam, USA) álló keverékre öntjük, majd hexán és tetrahydrofurán 1:1 térfogatarányú elegyből 32 literrel eluálást végzünk, 2 literes frakciókat szedve. Az 1–8. frakciókat összeöntjük, majd a kicsapódott trifenil-foszfint kiszűrjük. A szűrőleplenyt hexán és tetrahydrofurán 1:1 térfogatarányú elegyből 300 ml-rel mossuk. A szűrlet bepárlásakor 1051 g mennyiségben a nyers (1–7) metil-észtert kapjuk olaj formájában.

25–29 °C-on 1051 g (1–7) vegyület tetrahydrofurán, metanol és víz 3:1:1 térfogatarányú elegyből 5 literrel készült oldatához 30 perc leforgása alatt hozzáadjuk 108,5 g (2,58 mol) lítium-hidroxid-hidrátot, majd az így kapott reakcióelegyet 1,5 órán át állni hagyjuk. Ezután a reakciót 4 liter DI-víz (DI Water Inc., Amesbury, Pennsylvania állam, USA) és 125 ml tömény sósavoldat elegyének hirtelen adagolása útján leállítjuk, amikor a pH 10,4 értékre áll be. Ezután 4 liter vízzel hígítást, majd 3–3 liter izopropil-acetáttal négyszer extrahálást végzünk. Az egyesített szerves

extraktumot 3 liter 0,1 mol/l vizes nátrium-hidroxid-oldattal visszaextraháljuk. A vizes fázis pH-értékét 100 ml tömény sósavoldat segítségével 4,5-re beállítjuk, majd 4-4 liter metilén-kloriddal háromszor extra-hálást végzünk. A metilén-kloridos extraktumot átszűrjük 5 literes, szinterelt üvegből készült tölcserben felső fázisként 1 kg homokból és alsó fázisként 3 kg „Silica Gel 60” márkanevű szilikagélből álló keveréken, ezt követően pedig a következő oldószerekkel végzünk extrahálást: 4 liter etil-acetát; 12 liter etil-acetát, 0,6 liter metanol és 60 ml ecetsav elegye; 28,1 liter etil-acetát, 3,5 liter metanol és 350 ml ecetsav elegye. 4 literes frakciókat szedünk. A termékben gazdag 4-8. frakciókat egyesítjük, majd szárazra pároljuk, 466 g mennyiségben nedves csapadékot kapva. Ezt azután 6 liter izopropanolból átkristályosítjuk úgy, hogy először 50 °C-ra melegítjük, majd lassan, keverés közben egy éjszaka leforgása alatt szobahőmérsékletre visszahűtjük. A kapott szuszpenziót szűrjük, a kiszűrt anyagot 200-200 ml izopropanollal kétszer mossuk és levegőn szárítjuk. Így 305 g (55%) mennyiségben (1-8) vegyületet kapunk.

Az (1-8) vegyület fizikai állandói:

Nagy felbontóképességű folyadékkromatográfiás vizsgálat: 99,5%-os terület; 6,76 perc retenciós idő; Zorbax RX-C8 oszlop (Bodman Industries, Aston, Pennsylvania állam, USA), 4,6 mm×25 cm méretű ID; 220 nanométer; 1,5 liter/perc; lineáris gradiens 10%-tól 90%-ig A 10 perc leforgása alatt, A=acetonitril, B=0,1%-os vizes foszforsavoldat. Olvadáspont: 137-138 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -14,7^\circ$ (c=9,91, MeOH)

MS (CI) m/z 435 (MH⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,33 (hex, J=7,3 Hz, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,06 (ABX A-ja, J_{AB}=13,9 Hz, J_{AX}=6,3 Hz, 1H), 3,16 (ABS B-je, J_{BA}=13,9 Hz, J_{BX}=5,0 Hz, 1H), 3,90 (t, J=5,7 Hz, 2H), 4,32 (ABX X-e, J_{XA}=6,3 Hz, J_{XB}=5,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J=6,3 Hz, 2H), 8,49 (d, J=6,3 Hz, 2H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 13,5, 21,5, 25,4, 26,5, 28,6, 35,1, 38,9, 53,9, 57,9, 67,0, 114,3, 125,0, 128,7, 130,8, 145,9, 155,8, 157,7, 175,0;

Elemzési eredmények a C₂₂H₃₀O₅SN₂ képlet alapján: számított: C%=60,81, H%=6,96, N%=6,45, S%=7,38; talált: C%=60,53, H%=6,88, N%=6,26, S%=7,65.

2. példa

N-(*n*-Bután-szulfonil)-*O*-[4-(4-piperidinil)-butil]-*L*-tirozin-hidroklorid-monohidrát – (1-9) vegyület – előállítása

A példa szerinti reagáltatást a B) reakcióvázlatban mutatjuk be.

274,6 g (0,632 mol) (1-8) vegyületet 27,5 g 10 tömeg% fémartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor és 2,75 liter ecetsav jelenlétében rozsdamentes acélból készült reaktorban 2,75×10⁴ Pa nyomáson és 70 °C hő-

mérsékleten addig hidrogénezünk, míg a hidrogéngáz felvétele befejeződik (4-6 óra). A reakcióelegyet ezután 280 g, előzetesen 1 liter ecetsavval mosott, Solka-Flock márkanevű szűrőanyagból (International Fiber Corporation, North Tonawanda, New York állam, USA) kialakított rétegen szűrjük, majd 1 liter ecetsavval mosást végzünk. A szűrletet közel 285 g ecetsavat tartalmazó sűrű olajjá bepároljuk, majd 4,125 liter DI-vizet adunk hozzá. Az így kapott szuszpenzióban 1 g szilárd anyag van 15 ml 7%-os vizes ecetsavban. A szuszpenziót 50 °C-on 1 órán át, majd szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A kivált csapadékot szinterelt üvegből készült szűrőn kiszűrjük, 350-350 ml DI-vízzel háromszor mossuk és vákuumban nitrogéngáz alatt szárítjuk. Így 238,4 g (86%) mennyiségben az (1-9) vegyületnek megfelelő szabad bázist kapjuk fehér csapadékként.

A vegyület fizikai állandói a következők:

Nagy felbontóképességű folyadékkromatográfiás vizsgálat: 99,5%-os terület; 6,94 perc retenciós idő; Zorbax RX-C8 oszlop, 4,6 mm×25 cm méretű ID; 220 nanométer; 1,5 liter/perc; lineáris gradiens 20%-tól 70%-ig A 12 perc leforgása alatt, A=acetonitril, B=0,1%-os vizes foszforsavoldat. Olvadáspont: 223-225 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -14,7^\circ$ (c=0,91, MeOH).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,33 (m, 6H), 1,58 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,77 (t, J=7,5, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,03 (ABX B-je, J_{BA}=13,9 Hz, J_{BX}=4,6 Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,90-4,0 (m, 3H), 6,80 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,5 Hz, 2H).

Elemzési eredmények a C₂₂H₃₇O₅N₂S képlet alapján:

számított: C%=59,84, H%=8,40, N%=6,34, S%=7,24; talált: C%=59,98, H%=8,40, N%=6,40, S%=7,24.

24,64 g (55,93 mol) (1-9) vegyületnek megfelelő szabad bázis 1 liter izopropil-aceáttal készült szuszpenziójához gyors keverés közben hozzáadunk cseppenként 10 ml tömény sósavoldatot, az adagolás során a hőmérsékletet 19 °C-on tartva. Az adagolás befejezését követően ugyanezen a hőmérsékleten további 6 órán át keverést végzünk, majd a terméket nitrogéngáz alatt végzett szűréssel elkülönítjük. A szilárd terméket ezután 100-100 ml izopropil-aceáttal kétszer mossuk, majd nitrogéngáz alatt egy éjszakán át vízsugárszivattyú alatt szárítjuk. Így 27,1 (98%) mennyiségben az (1-9) vegyületet kapjuk.

A vegyület fizikai állandói a következők:

Nagy felbontóképességű folyadékkromatográfiás vizsgálat: 99,8%-os terület; 6,79 perc retenciós idő; Zorbax RX-C8 oszlop, 4,6 mm×25 cm méretű ID; 220 nanométer; 1,5 liter/perc; lineáris gradiens 10%-tól 90%-ig A 10 perc leforgása alatt, A=acetonitril, B=0,1%-os vizes foszforsavoldat; vagy 99,8%-os terület; 6,94 perc retenciós idő; Zorbax RX-C8 oszlop, 4,6 mm×25 cm méretű ID; 220 nanométer; 1,5 liter/perc; lineáris gradiens 20%-tól 70%-ig A 12 perc leforgása alatt, A=acetonitril, B=0,1%-os vizes foszforsavoldat.

Királis nagy felbontóképességű folyadékkromatográfiás vizsgálat:

L-izomer több mint 99,9%; retenciós idő 10 perc; D-izomer kevesebb mint 0,1%; retenciós idő 8,5 perc; ULTRON-ES-OVM oszlop, 4,6 mm × 25 cm, 5 m őrzőoszloppal; 270 nm; 0,7 ml/perc; izokratikus; 90% puffer (6 g ammónium-formiát hangyasavval pH 4,1 értékre beállítva) és 10% metanol. Olvadáspont (1): 87–88 °C; olvadáspont (2): 131–132 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -14,4^\circ$ ($c=0,92$, MeOH);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,84 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,23 (hex, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,30–1,70 (m, 9H), 1,75 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,64 (t, $J=7,4$, 2H), 2,77 (ABX A-ja, $J_{AB}=13,9$ Hz, $J_{AX}=9,8$ Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,11 (ABX B-je, $J_{BA}=13,9$ Hz, $J_{BX}=4,6$ Hz, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,95 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 4,09 (ABX X-

c, $J_{XA}=9,8$ Hz, $J_{XB}=4,6$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J=8,6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ : 14,0, 22,5, 24,0, 26,5, 30,0, 30,4, 34,8, 36,8, 39,0, 45,3, 54,1, 59,4, 68,7, 115,5, 130,4, 131,7, 159,6, 175,2.

IR (nujol, cm^{-1}): 3520, 3208, 3166, 2800–2300, 1727, 1610, 1595, 1324, 1256, 1141, 1119, 829.

Nagyrezonanciás tömegspektrum a $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ képlet ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{HCl}$) alapján:

számított: 441,2423;
talált: 441,2423.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{ClN}_2\text{S}$ képlet alapján:
számított: C%=53,37, H%=7,94, N%=5,66,

Cl%=7,16, S%=6,48;
talált: C%=53,56, H%=8,04, N%=5,62,
Cl%=7,36, S%=6,53.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

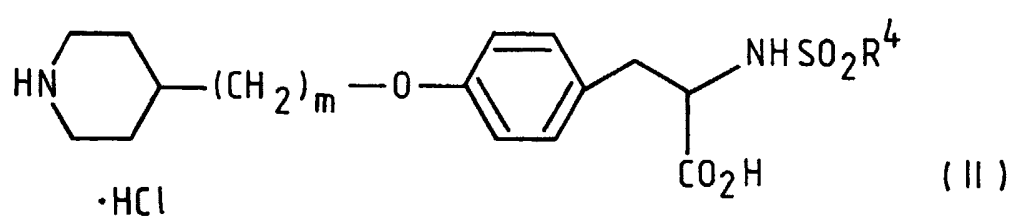
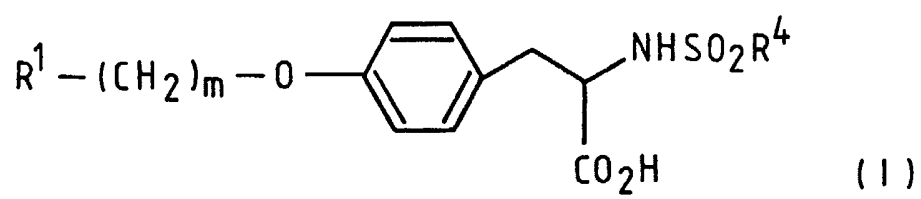
R^1 jelentése olyan 6 tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, amely heteroatomként egy nitrogénatomot tartalmaz;

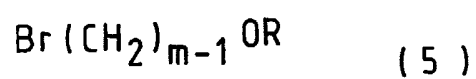
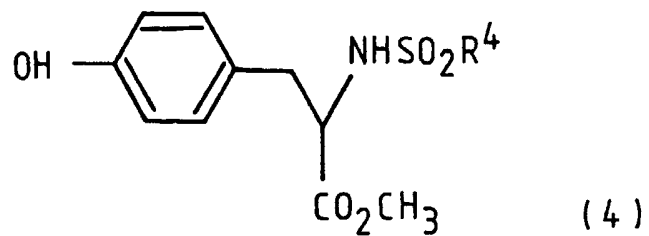
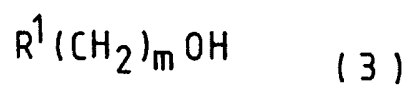
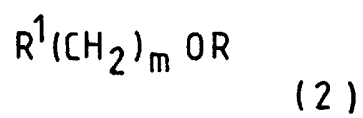
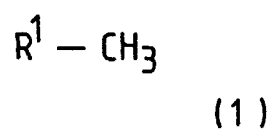
m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6; és

R^4 jelentése 1–10 szénatomot tartalmazó alkilcsoport –, valamint sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (i) valamely (1) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 jelentése a korábban megadott – n -butil-lítiummal, majd valamely (5) általános képletű vegyülettel – a képletben m értéke a korábban megadott és R jelentése tetrahidropiranyilcsoport – reagáltatunk, majd (ii) egy így kapott (2) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , m és R jelentése a korábban megadott – először etanolban gáz alakú hidrogén-kloriddal kezeljük, majd tetrahidrofuranban trietil-aminnal semlegesítjük, és (iii) egy így kapott (3) általános képletű ve-

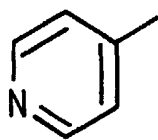
gyületet – a képletben R^1 és m jelentése a korábban megadott – valamely (4) általános képletű vegyülettel – a képletben R^4 jelentése a korábban megadott – reagáltatunk trifetil-foszfin, diizopropil azo-dikarboxilát és tetrahidrofuran jelenlétében, (iv) az így kapott észtert hidrolízisnek vetjük alá lítium-hidroxiddal tetrahidrofuran, metanol és víz jelenlétében, ezután kívánt esetben R^1 helyén telített heterociklusos csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására szelektív hidrogénezést hajtunk végre, és kívánt esetben egy így kapott (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (II) általános képletű vegyületek – a képletben m és R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, R^1 helyén piridilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogéngázzal szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében ecetsavban szelektíven redukálunk.

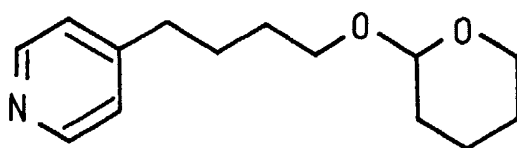
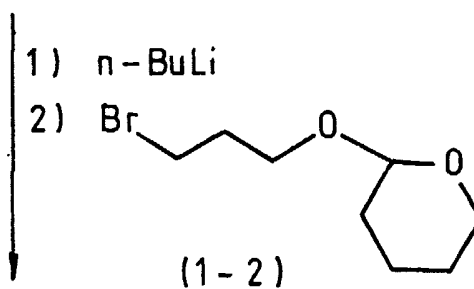




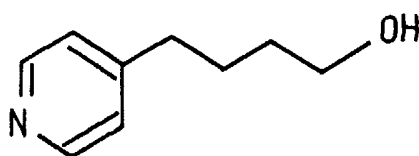
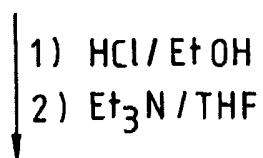
A) reakcióvázlat



(1 - 1)



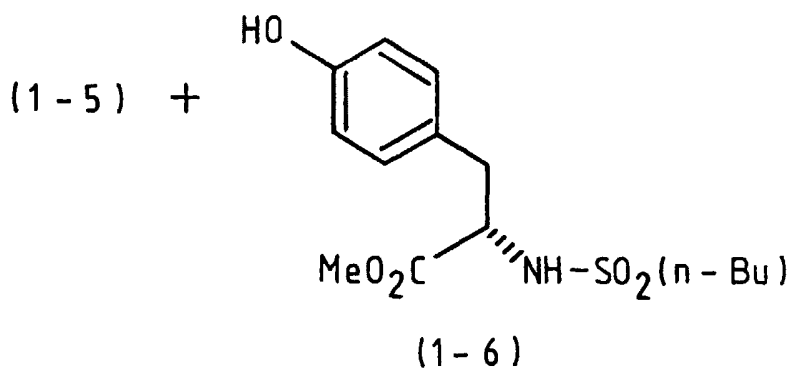
(1 - 3)



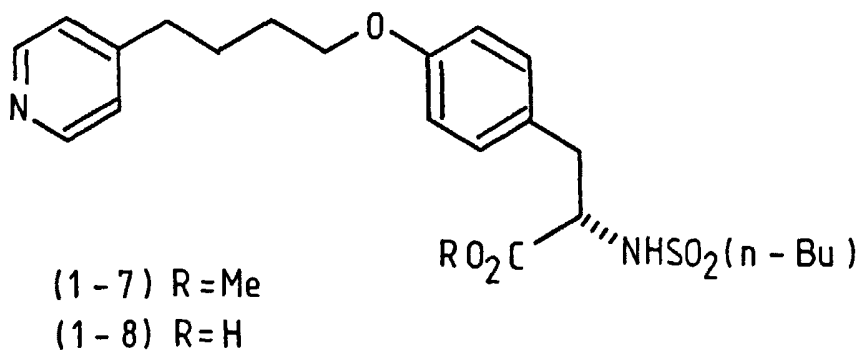
(1 - 4) HCl - só

(1 - 5) szabad bázis

A) reakcióvázlat folytatása

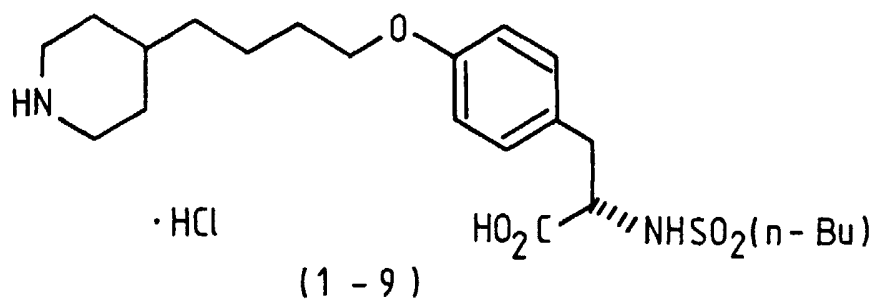


1) $\text{Ph}_3\text{P}, (\text{i-PrO}_2\text{CN})_2, \text{THF}$
2) $\text{LiOH}, \text{THF}, \text{MeOH}, \text{H}_2\text{O}$

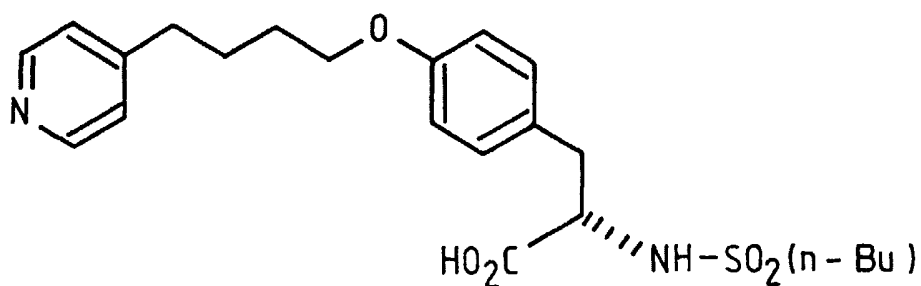


(1-8)

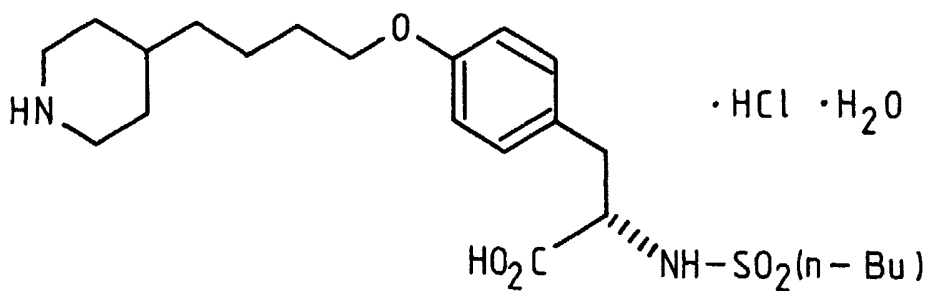
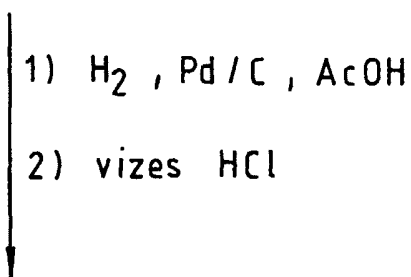
1) $\text{H}_2, \text{Pd/C}, \text{AcOH}$
2) HCl



B) reakcióvázlat



(1 - 8)



(1 - 9)