

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

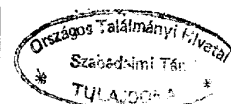
SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
194824 B

(22) A bejelentés napja: 86. 02. 21. (21) 743/86
(33) CH:
(32) 85. 02. 22.
(31) 828/85-6

(51) Int. Cl4
C 07 D 207/273
C 07 D 401/14
C 07 D 403/14
A 61 K 31/40

(41) (42) A közzététel napja: 1986. 12. 29.
(45) Megjelent: 1989. 04. 24.



(72) Feltaláló:
dr. PAIONI Romeo, Riehen, CH

(71) Bejelentő:
CIBA-GEIGY AG., Bazel, CH

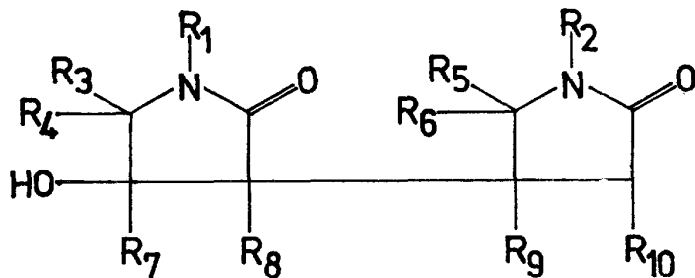
(54) ELJÁRÁS ÚJ BI-2H-PIRROLI(DI)N-DION-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMENYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű, új tetrahydro-, hexahydro-, illetve oktahydro-[3,4'-bi-2H-pirrol]-2,2'-dionok és sóik és az azokat hatóanyagként tartalmazó, nootrop hatású gyógyszerkészítmények előállítására, ahol

R₁ és R₂ egymástól függetlenül karboxi-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-(1-7 szénatomos)alkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-(3-6 tagú)monocikloalkil- vagy N-(8-10)tagú tricikloalkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, adott esetben két 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített fenil-(1-4 szénatomos)alkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-di(1-5 szénatomos)alkil-amino-(1-4 szénatomos)alkil-kar-

bamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-[(1-4 szénatomos)alkoxi-(1-5 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-[hidroxil-(1-4 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-(1-4 szénatomos)alkil-N-[hidroxil-(1-4 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-[karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, piperidino-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, morfolino-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-[(1-4 szénatomos)alkoxi-karbonil-tetrahidropiridil-karbonil]-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, nitrogénatomján 2-5 szénatomos alkancsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piperazinil-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport.



(I)

A találmány tárgya eljárás az új, (I) általános képletű szubsztituált tetrahydro-, hexahydro-, illetve oktahydro-[3,4'-bi-2H-pirrol]-2,2'-dionok és sóik, főképpen gyógyszerészetileg alkalmazható sóik előállítására, a képletben

R₁ és R₂ egymástól függetlenül karboxi-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-(1-7 szénatomos)alkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-(3-6 tagú)monocikloalkil- vagy N-(8-10)tagú tricikloalkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, adott esetben két 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített fenil-(1-4 szénatomos)alkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-di(1-5 szénatomos)alkil-amino-(1-4 szénatomos)alkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-[(1-4 szénatomos)alkoxi-(1-5 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-[hidroxil-(1-4 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-(1-4 szénatomos)alkil-N-[hidroxil-(1-4 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-[karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, piperidinokarbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, morfolinokarbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, N-[(1-4 szénatomos)alkoxil-karbonil-tetrahidropiridil-karbonil]-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, nitrogénatomján 2-5 szénatomos alkanoilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piperazinil-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport,

R₃, R₄, R₅ és R₆ hidrogénatom és

R₇, R₈, R₉ és R₁₀ hidrogénatom vagy R₇ és R₈ és/vagy R₉ és R₁₀ egy-egy kémiai kötés.

A találmány tárgyát képezi például azoknak az (I) általános képletű 1,1',5,5'-tetrahydro-[3,4'-bi-2H-pirrol]-2,2'-dionoknak és sóiknak az előállítása, amelyek képletében R₁ és R₂ karboxi-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot, karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot, N-(1-7 szénatomos)alkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot, (3-6 tagú)monocikloalkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot, adott esetben két (1-4 szénatomos)alkoxicsoporthal helyettesített fenil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot, di(1-5 szénatomos)alkil-amino-(2-4 szénatomos)alkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot, piperidinokarbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot, morfolinokarbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot, N-(1-4 szénatomos)alkil-, így N'-metil-piperazinokarbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot, N-[hidroxil-(1-4 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot vagy N-[karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot jelent és R₇ és R₈, valamint R₉ és R₁₀ egy-egy kémiai kötést jelentenek.

Az 1-7 szénatomos alkilcsoport például 1-4 szénatomos alkil-, így metil-, etil-, propil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butilcsoport, de lehet 5-7 szénatomos alkil-, például pentil-, hexil- vagy heptilcsoport is.

A karboxi-(1-4 szénatomos)alkil-csoport például karboxil-metil-, 2-karboxil-etil-, 3-karboxil-propil- vagy 4-karboxil-butilcsoport, de lehet 2-karboxil-propil-, 2-karboxil-2-metil-propil- vagy 1-karboxil-etil-csoport is.

A karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport például karbamoil-metil-, 2-karbamoil-etil-, 3-karbamoil-propil- vagy 4-karbamoil-butilcsoport, de lehet 2-karbamoil-propil-, 2-karbamoil-2-metil-propil- vagy 1-karbamoil-etilcsoport is.

A hidroxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportokban a hidroxilcsoport elsősorban az α-helyzetnél távolabbi helyzetben van és jelentése például egy megfelelő hidroxil-(2-4 szénatomos)alkil-csoport, így 2-hidroxil-etil-, 3- vagy 2-hidroxil-propil- vagy 4-hidroxil-butilcsoport. Hidroxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoporttal szubsztituált karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport például az N-(2-hidroxil-etil)-karbamoil-metil-csoport.

Az (1-4 szénatomos)alkoxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportokban az (1-4 szénatomos)alkoxilcsoport elsősorban az α-helyzetnél távolabbi helyzetben van és jelentése például (1-4 szénatomos)alkoxil-(2-4 szénatomos)alkil-, így 2-metoxil-etil-, 3-metoxil-propil-, továbbá 2-etoxil-etilcsoport.

A di(1-5 szénatomos)alkil-amino-(1-4 szénatomos)alkil-csoportokban a di(1-5 szénatomos)alkil-amino-csoport elsősorban az α-helyzetnél távolabbi helyzetben van és jelentése például di[(1-4 szénatomos)alkil-amino]-(2-4 szénatomos)alkil-csoport, így 2-(N,N-dimetil-amino)-etil-, 2-(N,N-di-*tert*-butil-amino)-etil- vagy főképpen 2-(N,N-dizopropil-amino)-etil-csoport.

N-(1-7 szénatomos)alkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport például az N-etil-karbamoil-metil-csoport.

3-6 tagú cikloalkil-, illetve 8-10 tagú tricikloalkilcsoport a monociklusos 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, így a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, továbbá a triciklusos 8-10 szénatomos cikloalkilcsoport, így az adamantilcsoport.

1-4 szénatomos alkoxilcsoportok például a metoxil-, etoxil-, propil-oxil-, izopropil-oxil-, butil-oxil-, izobutil-oxil-, szek-butil-oxil- vagy terc-butil-oxilcsoport.

A halogénatom például legfeljebb 35 atomszámú halogén-, így fluor-, klór- vagy bróm-atom.

Fenil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport például a benzil-, 2-fenil-etil-, 2-(3,4-dimetoxil-fenil)-etil- vagy 3-fenil-propil-csoport.

N-(1-4 szénatomos)alkoxil-karbonil-tetrahydro-piridil-karbonil-alkil-csoport például az N-3-(1-4 szénatomos)alkoxil-karbonil-, így -(3-metoxil-karbonil-1,2,5,6-tetrahidropiridil)-karbonil-metil-csoport.

N-[N'-(1-4 szénatomos)alkil]-piperazinil-karbonil-, illetve N-[N'-(2-4 szénatomos)alkanoil]-piperazinil-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport például a (4-metil)-piperazi-

nil- vagy (4-acetil)-piperazinil-karbonil-metil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek az aszimmetrikus szénatomok száma szerint mint sztereoiszomerek, így enantiomerek vagy diasztereomerek vagy mint sztereoiszomerek keverékek, így enantiomerek keverékek, diasztereomerek keverékek, racémátok vagy racémátkeverékek lehetnek jelen. Ezek mind az (I) általános képletnek felelnek meg, s így előállításuk a találmány tárgyához tartozik.

Az (I) általános képletű vegyületek sói például azok bázisokkal képezett, gyógyszerészetileg alkalmazható sói, valamint belső sói és azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek, amelyek képletében R_1 és/vagy R_2 bázisos jellegű, vagyis amelyekben a karbamollcsoport bázisos csoportokkal, így amino-rövidszénláncú-alkil-, N-mono-, illetve N,N-dirövidszénláncú-alkil-amino-rövidszénláncú-alkil- vagy N,N-alkilén-, illetve N,N-(aza-, oxa- vagy tia)-alkilén-amino-rövidszénláncú-alkilcsoporttal van szubsztituálva, a gyógyszerészetileg alkalmazható savaddíciós sói.

Az (I) általános képletű vegyületek bázisokkal képezett, gyógyszerészetileg alkalmazható sói például a fém- vagy ammóniumsók, így az alkálifém- és alkáliföldfém-, például nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalciumsók, valamint az ammóniával vagy megfelelő szerves aminokkal képezett ammóniumsók, így a (rövidszénláncú)alkil- és/vagy hidroxil-(rövidszénláncú)alkil-csoportokat tartalmazó alifás aminokkal, így N-hidroxil-(rövidszénláncú)alkil-aminokkal, például etanol-aminnal, N-hidroxil(rövidszénláncú)alkil-N,N-di(rövidszénláncú-alkil)-aminokkal, például 2,2-dimetil-amino-etanolal, N,N-di(hidroxil-(rövidszénláncú)alkil)-aminokkal, például dietanol-aminnal vagy N,N,N-tri(hidroxil-(rövidszénláncú)alkil)-aminokkal, például trietanol-aminnal képezett sók, valamint az N-tri(hidroxil-metil)-metil-aminnal képezett sók, továbbá karbonsavak bázisos alifás észterrel, például 4-amino-benzoésav-2-dietil-amino-etilészterrel, rövidszénláncú-alkilén-aminokkal, például 1-etil-piperidinnel, cikloalkil-aminokkal, például ciklohexil-aminnal vagy egy benzil-aminnal, például N,N'-dibenzil-etilén-diaminnal, dibenzil-aminnal, vagy N-benzil-β-fenil-etil-aminnal képezett sók.

Gyógyszerészetileg alkalmazható savaddíciós sók például a megfelelő ásványi savakkal, így halogénhidrogénsavakkal, kénsavval vagy foszforsavval képezett sók, például hidrogénkloridok, hidrogén-bromidok, szulfátok, hidrogénszulfátok vagy foszfátok; vagy a megfelelő szerves karbon- vagy szulfonsavakkal, így adott esetben hidroxilezett alifás mono- vagy dikarbonsavakkal képezett sók, például az acetátok, oxalátok, szukcinátok, fumarátok, maleinátok, maleátok, aszkorbinátok vagy citrátok; alifás vagy aromás szulfonsavakkal vagy N-szubsztituált szulfaminsavakkal képezett sók, például a metánszulfonátok, benzolszulfonátok,

p-toluolszulfonátok vagy N-ciklohexil-szulfaminátok.

A vegyületek izolálásához vagy tisztításához gyógyszerészetileg nem megfelelő sók is alkalmazhatók. Terápiás felhasználásra csak a gyógyszerészetileg alkalmazható, nem-toxikus sók kerülhetnek, amelyek ezért előnyösebbek.

A J. Am. Chem. Soc., 100., 4225-4236. (1978.) Irodalmi helyen olyan (I) általános képletű vegyületeket írnak le, amelyeknek a képletében R_1 és R_2 hidrogénatom, metil- vagy benzilcsoport, R_3 , R_4 , R_5 és R_6 hidrogénatom és R_7 és R_8 , valamint R_9 és R_{10} kémiai kötés. Ezek a vegyületek antilblotikumok előállításának közbelső termékei.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg alkalmazható sóik értékes farmakológiail, elsősorban nootrop tulajdonságokat mutatnak. Így egérben körülbelül legalább 0,1 mg/kg i.p., valamint p.o. dózisokban csökkentik egy elektrosokk emlékezőhiányt előidéző hatását, legalább azonos mértékben mint a Piracetam nootrop hatású dózisának (100 mg/kg i.p.) beadása. A nootrop hatás kimutatására például a „two-compartment test” alkalmazható.

Az ilyen jellegű farmakológiail modelleket tárgyaló Irodalomból például a következőket említjük meg: S.J. Sara és D. Lefevre; Psychopharmacologia, 25, 32-40. (1972.), Hypoxia-Induced amnesia in one-trial learning and pharmacological protection by piracetam; Boggan, W.O és Schlesinger, K.: Behavioral Biology, 12, 127-134. (1974.)

A továbbiakban az (I) általános képletű vegyületek erős emlékezőjavító hatást mutatnak a Mondadori és Wasser féle „Stepdown Passive Avoidance Test”-ben; Psychopharmacology 63, 297-300 (1979.). A vegyületek hatásosak intraperitoneális beadással 30 perccel a tanulási kísérlet előtt (a hatásos dózisok 0,1, 1,0, 10 mg/kg).

Ebben a kísérletben intraperitoneális beadva az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxil-2,2'-dioxo[3,4-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav 0,01-0,1 mg/kg dózisban kitűnő emlékezőjavító hatást, az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxil-2,2'-dioxo-[3,4-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-diamid 0,01-1,0 mg/kg dózisban jó emlékezőjavító hatást mutat, ezzel szemben az ismert 1,1'-dimetil-1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxil-2,2'-dioxo-[3,4-bi-2H-pirrol] még 10 mg/kg dózisban sem mutat ilyen hatást. Jelentős hatás volt észlelhető perorális beadásnál is 60 perccel a tanulási kísérlet előtt (a hatásos dózisok 0,1, 1,0, 10 mg/kg), valamint intraperitoneális beadásnál közvetlenül a tanulási kísérlet után (a hatásos dózisok 0,1, 1,0, 10 mg/kg).

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg alkalmazható sóik a fenti-eknek megfelelően mint nootropikumok használhatók, például hiányos agyműködés, elsősorban különböző eredetű emlékezőszavarok, így aggkori elmeengesség vagy az Alzheimer-típusú elmeengesség, továbbá agyi sérülések és agyvérzések utóhatásainak kezelésére.

A találmány előnyösen azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására vonatkozik, amelyek képletében R_1 és R_2 azonosak és jelentésük karboxi-(1-4 szénatomos)alkil-, így karboxi-metil- vagy 2-karboxi-etilcsoport, karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-, így karbamoil-metil- vagy 2-karbamoil-etilcsoport, N-mono-(1-7 szénatomos)alkil-, karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-, így N-etil-karbamoil-metil-csoport, N-[ω -di(1-4 szénatomos)alkil-amino-(2-4 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-, így N-(2-diizopropil-amino-etil)-karbamoil-metil-csoport, N-[ω -hidroxil-(2-4 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-, így N-(2-hidroxil-etil)-karbamoil-metilcsoport, N-[ω -(1-4 szénatomos)alkoxil-(2-4 szénatomos)alkil]-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-, így N-(3-metoxil-propil)-karbamoil-metilcsoport, 5- vagy 6-tagú vagy 5- és/vagy 6-tagú gyűrűből felépülő N-cikloalkil- vagy N-tricikloalkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-, így N-ciklohexil- vagy adamantil-karbamoil-metil-csoport, piperidino-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-, így piperidino-karbonil-metil-csoport, N-[(1-4 szénatomos)alkoxil]-karbonil-, így metoxil- vagy etoxil-karbonil-tetrahidropiperidinil-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-, így N-(3-metoxil-karbonil-1, 2, 5, 6-tetrahidropiridinil)-karbonil-metil-csoport, 1-4 szénatomos alkil- vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoporttal N'-szubsztituált piperazinil-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-, így (N'-metil)-piperazinil- vagy (N'-acetil)-piperazinil-karbonil-metil-csoport, morfolino-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-, így morfolino-karbonil-metil-csoport vagy a fent részben adott esetben 1-4 szénatomos alkoxil-, így metoxilcsoporttal diszubsztituált N-fenil-(1-4 szénatomos)alkil-karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-, így N-(2-fenil-etil)-karbamoil-metil- vagy N-[2-(3,4-dimetoxil-fenil)-etil]-karbamoil-metilcsoport; R_3 , R_4 , R_5 és R_6 hidrogénatomok és R_7 , R_8 , R_9 és R_{10} hidrogénatomok vagy elsősorban R_7 és R_8 , valamint R_9 és R_{10} együtt még egy kötést jelentenek, és előnyösen azoknak a vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében R_1 és R_2 azonosak és R_3 , R_4 , R_5 és R_6 hidrogénatomot jelentenek és a vegyületek sóinak, elsősorban gyógyszerészetileg alkalmazható sóinak az előállítására.

A találmány legelső sorban azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására vonatkozik, amelyek képletében R_1 és R_2 azonos karboxi-(1-4 szénatomos)alkil-, illetve karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-, így karboxil-metil-, illetve karbamoil-metil-csoportok vagy N-[ω -di(1-4 szénatomos)alkil-amino-(2-4 szénatomos)alkil]-, így N-(2-diizopropil-amino-etil)-karbamoil-metil-, N-(karbamoil-metil)-karbamoil-metil-, N-(ω -hidroxil-(2-4 szénatomos)alkil)-, így N-(2-hidroxil-etil)-karbamoil-metil- vagy N-(N'-(1-4 szénatomos alkil)-piperazinil-karbonil)-metil-csoport (amelyben az 1-4 szénatomos alkilcsoport pél-

dául metilcsoport) és R_3 , R_4 , R_5 és R_6 hidrogénatomok és R_7 és R_8 , valamint R_9 és R_{10} együtt egy-egy kémiai kötést jelentenek, és a vegyületek sóinak, elsősorban gyógyszerészetileg elfogadható sóinak az előállítására.

A találmány egész speciálisan azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására vonatkozik, amelyek képletében R_1 és R_2 azonos karboxi-(1-4 szénatomos)alkil-, illetve karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportok, így karboxil-metil-, illetve karbamoil-metil-csoportok, R_3 , R_4 , R_5 és R_6 hidrogénatomok és R_7 és R_8 , valamint R_9 és R_{10} együtt még egy kötést jelentenek, és a vegyületek sóinak, elsősorban gyógyszerészetileg alkalmazható sóinak az előállítására.

A találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek előállítása előnyösen gyógyszerészetileg alkalmazható sóik, így alkálifém-, alkáliföldfém- vagy ammóniával vagy gyógyszerészetileg alkalmazható rövidszénláncú alkil- és/vagy hidroxil-(rövidszénláncú)alkil-csoportokat tartalmazó alifás aminokkal képezett ammóniumsók alakjában, előnyösen nátrium-, kálium-, ammónium-, dietil-ammónium-, bisz(2-hidroxil-etil)-ammónium-, trisz(2-hidroxil-etil)-ammónium-, trisz(hidroxil-metil)-metil-ammónium- vagy N,N-dimetil-N-(2-hidroxil-etil)-ammóniumsók alakjában.

A találmány tárgyát képezi a példákban név szerint megnevezett (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg alkalmazható sóik előállítása.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat a következő eljárásokkal állítjuk elő:

a) egy (III) általános képletű vegyületben — a képletben R'_1 egy észterezett vagy anhidriddé alakított R karboxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot és R'_2 egy R_2 csoportot vagy egy észterezett vagy anhidriddé alakított R karboxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot jelent és a többi szubsztituens az (I) általános képletre megadott jelentésű — vagy ennek egy sójában az R csoport(oka)t karboxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoporttá hidrolizáljuk, illetve ammóniával vagy a megfelelő aminnal reagáltatva valamilyen, fentiekben megnevezett R_1 és/vagy R_2 karbamoil-(1-4 szénatomos)alkil-csoporttá alakítjuk, vagy

b) egy (V) általános képletű vegyületet — a képletben a szubsztituensek az (I) általános képletre megadott jelentésűek — vagy ennek egy tautomerjét és/vagy sóját egy (VI) általános képletű vegyülettel — a képletben a szubsztituensek az (I) általános képletre megadott jelentésűek — vagy ennek egy tautomerjével kondenzálunk;

és kívánt esetben egy találmány szerinti eljárással előállított vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté átalakítunk, és/vagy egy találmány szerinti eljárással előállított szabad vegyületet sóvá vagy egy találmány szerinti eljárással előállított só szabad vegyületté vagy egy másik sóvá alakítunk.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott reakciókat, valamint új kiindulási anyagok, illetve köztermékek előállítását ismert kiindulási anyagok, illetve köztermékek reakció- és képzési-körülményeihez hasonlóan végezzük. Ennek során — amennyiben ezt a továbbiakban nem is említjük kifejezetten — a mindig szokásos segédanyagokat, így katalizátorokat, kondenzálószerkeket, valamint az oldódást elősegítő és/vagy oldó-, illetve hígítószerkeket és reakció-, így hőmérséklet- és nyomáskörülményeket alkalmazzuk, valamint adott esetben védőgázokat használunk.

Az a) eljárás szerint az R csoportok észterezett karboxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportok, például alifásan vagy aromásan észterezett karboxil-(rövidszénláncú)alkil-csoportok, így (rövidszénláncú)alkoxil-karbonil-(rövidszénláncú)alkil-csoportok vagy például rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxil-, halogén- és/vagy nitrocsoporthal szubsztituált fenil-oxil-karbonil-(rövidszénláncú)alkil-csoportok, például fenil-oxil-, p-nitro-fenil-oxil- vagy 2,4-dinitro-fenil-oxil-karbonil-(rövidszénláncú)alkil-csoportok. Anhidridképzéssel átalakított karboxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportok például a halogén-, elsősorban a klór-karbonil-(rövidszénláncú)alkil-csoportok. Előnyösen R₁ és R₂ mindegyike azonos, ugyanolyan R₁ és R₂ csoporttá átalakítható csoportokat jelent vagy R₂=R₁ és R₁ egy R₁ csoporttá átalakítható csoport.

Az R₁ és/vagy R₂ funkciósan átalakított karboxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportok átalakítását R₁ és/vagy R₂ karboxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportokká például hidrolízissel végezzük, az észterezett vagy anhidridképzéssel átalakított karboxil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoportok átalakítását R₁, illetve R₂, adott esetben szubsztituált karbamoll-rövidszénláncú-alkilcsoportokká ammóniával vagy egy megfelelő aminnal reagáltatva végezzük, mely utóbbi például 1-7 szénatomos alkil-amin, hidroxil-(rövidszénláncú-alkil)-amin, piperidin, (1-4 szénatomos)alkoxil-karbonil-tetrahidropiridin, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2-5 szénatomos alkanolcsoporttal N'-szubsztituált piperazin, 3-6 tagú mono(cikloalkil-amino-1-4 szénatomos alkil)-amin[(8-10 tagú)tricykloalkil-amino-(1-4 szénatomos)alkil]-amin vagy adott esetben a fenilrészben 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos alkil)-amin. A hidrolízist a szokásos módon végezzük, például egy savas vagy bázisos szer jelenlétében. Az észtereket vagy anhidridképzéssel átalakított karboxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportok reakcióját ammóniával úgy végezzük, hogy szükség esetén dehidratáljuk a primer képződött ammóniumsót, például melegítéssel, vízmegkötő anyaggal, így foszfor-pentoxiddal vagy egy szerves karbodilimiddel, például dicitlohexil-karbodilimiddel végzett kezeléssel, vagy egy savelvonó anyag, így egy tercier szerves nitrogénbázis, így piridin vagy tri(rövidszénláncú-alkil)-amin, például trietil-

-amin segítségével, illetve a képződött alkohol eltávolításával desztillációval vagy azeotrop desztillációval. Olyan (III) általános képletű vegyületekből kiindulva, amelyek képletében R₁' és/vagy R₂' észterezett karboxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, a képződött alkoholt szükség esetén desztillációval vagy azeotrop desztillációval távolítjuk el a reakciórendszerből. Olyan (III) általános képletű vegyületekből kiindulva, amelyek képletében R₁' és/vagy R₂' anhidridképzéssel átalakított karboxil-(1-4 szénatomos)alkil-csoportok, előnyösen bázis, így egy alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid vagy -karbonát, például nátrium- vagy kálium-hidroxid vagy kálium-karbonát vagy egy tercier szerves amin, például egy tri(rövidszénláncú)alkil-amin, így trietil-amin vagy piridin jelenlétében végezzük a reakciót.

A (III) általános képletű kiindulási vegyületeket például előállíthatjuk úgy, hogy egy (IXc) általános képletű vegyületet — a képletben X₁ éte-rezett hidroxil-, például rövidszénláncú-alkoxil-csoport és a többi szimbólum a megadott jelentésű — bázis, elsősorban fémbázis, így egy alkálifém-hidrid, -amid vagy -alkoholát, például nátrium-hidrid, nátrium-amid, lítium-dilzopropil-amid vagy egy nátrium- vagy kálium-(rövidszénláncú)alkanolát, elsősorban nátrium-metanolát jelenlétében egy (Xb) általános képletű vegyülettel — a képletben X adott esetben észterezett vagy éte-rezett hidroxil-, elsősorban klór-(rövidszénláncú)alkoxil- vagy adott esetben szubsztituált fenil-oxil-, például p-nitro-fenil-oxil-csoport és a többi szimbólum a megadott jelentésű — reagáltatunk, és az így kapott (VIIa) általános képletű reakciótermékben — a képletben R₇ és R₈ együtt még egy kötést jelentenek és a többi szimbólum a már megadott jelentésű — a kettős kötést egyszeres kötéssé telítjük, például hidrogénnel, palládium/szén vagy valamely más megfelelő hidrogénező katalizátor jelenlétében, a (VIIa) általános képletű vegyületet bázis, elsősorban fémbázis, így egy alkálifém-hidrid-, -amid vagy -alkoholát, például nátrium-hidrid, nátrium-amid, lítium-dilzopropil-amid vagy egy nátrium- vagy kálium-(rövidszénláncú)alkanolát, elsősorban nátrium-metanolát jelenlétében egy (VIII) általános képletű vegyülettel — a képletben X₁ elsősorban éte-rezett hidroxil-, így rövidszénláncú alkoxilcsoport — kondenzáljuk, és a (IIa) általános képletű reakcióterméket — a képletben R₉ és R₁₀ együtt még egy kötést jelentenek és a többi szimbólum a már megadott jelentésű — a szokásos módon ciklizáljuk és kívánt esetben ez előtt vagy ez után az R₉ és R₁₀ által együtt képezett kettős kötést egyszeres kötéssé hidrogénezzük, például hidrogénnel, palládium/szén vagy más megfelelő hidrogénező katalizátor jelenlétében.

Azokat a (III) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R₁' és R₂' azonosak és jelentésük például (rövidszénláncú)alkoxil-karbonil-(rövidszénláncú)alkil-, elsősorban metoxil-karbonil-(rövidszénláncú)alkil-csoport és R₃.

R₄, R₅ és R₆ hidrogénatomok, igen elegáns módszerrel előállíthatjuk úgy, hogy egy (XII) általános képletű vegyületet — a képletben —COOR jelentése (rövidszénláncú)alkoxil-karbonil-, elsősorban metoxil-karbonil-csoport és R₁' a már említett jelentésű — vagy ennek egy tautomerjét, például a megfelelő $\Delta_{3,4}$ -enolját vízes acetonitrilben körülbelül 50–82 °C-ra melegítjük, ekkor az ROOC-csoport lehasadása közben a megfelelő (III') általános képletű vegyületté dimerizálódik, amely a találmány szerinti eljárás egy igen előnyös kiviteli módja szerint ammóniával vagy egy megfelelő aminnal reagáltatva a megfelelő (I') általános képletű vegyület megfelelő ammóniumsójává aminolizálható, s ebből a szabad (I') általános képletű vegyület azután savas kezeléssel felszabadítható.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek b) eljárás szerinti kondenzációját általában spontán végbemegy, meggyorsítja azonban a reakciót a melegítés és egy bázis, így egy alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid, például nátrium-, kálium- vagy bárium-hidroxid vagy egy sav, így egy halogén-hidrogénsav, például sósav, a kén vagy foszfor oxigénsavai, például kénsav vagy foszforsav vagy egy szerves karbonsav, például esetsav jelenléte.

A találmány szerinti b) eljárás egy igen alkalmas kiviteli módja szerint azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R₁ és R₂ azonos jelentésűek, és amelyekben R₅ és R₆ jelentése azonos R₃ és R₄ jelentésével, úgy állítjuk elő, hogy a klindulási anyagokat például in situ készítjük el és ezeket izolálás nélkül alávetjük az autokondenzációnak. Ilyenkor előnyösen egy (XVII) általános képletű vegyületből — a képletben X' lehasítható csoport, például acilcsoport, elsősorban egy szerves karbonsavból vagy a szénsav egy félészteréből levezethető acilcsoport, így rövidszénláncú alkanol-, például acetilcsoport, illetve adott esetben például rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxil- és/vagy halogéncsoporttal szubsztituált benzoilcsoport vagy (rövidszénláncú)alkoxil-karbonil-, például metoxil-karbonil-csoport és a többi szimbólum a fenti jelentésű — indulunk ki, és az X' acilcsoportot melegítéssel és/vagy bázisos vagy savas بهتással lehasítjuk, amikor is a közttitermékként képződő (VI) általános képletű vegyület a kívánt módon, autokondenzációval a megfelelő (I') általános képletű vegyületté alakul.

Azokat a (XVII) általános képletű közttitermékeket, amelyek képletében X' egy szénsav-félészterből levezethető acilcsoport, például úgy állítjuk elő, hogy egy (XVIIIa) általános képletű vegyület — a képletben X₁ éterezett hidroxil-, elsősorban rövidszénláncú alkoxilcsoport és a többi szimbólum a fenti jelentésű — és egy (XIXa) általános képletű vegyület — a képletben Y halogén-, elsősorban klór- vagy brómatom és R₁ a fenti jelentésű — reakciójával előállított (Xa) általános képletű vegyületet egy (XX) általános képletű vegyülettel — a képletben X₂ adott esetben észterezett hidroxilcsoport, első-

sorban hidroxil- vagy klórcsoport — reagáltatjuk, és az így kapott (XXI) általános képletű vegyületet ciklizáljuk. A (XVIIIa) és (XIXa), valamint a (Xa) és (XX; X=Cl) általános képletű vegyületek reakcióját például bázis, így nátrium-hidroxid vagy egy tri(rövidszénláncú)alkil-amin, például trietil-amin jelenlétében, és a (Xa) és (XX; X=hidroxil) általános képletű vegyületek reakcióját vízelvonó szer, így egy N,N'-diklil- vagy N,N'-dikikloalkil-karbidimid, például N,N'-diizopropil- vagy N,N'-dikiklohexil-karbidimid jelenlétében végezzük.

Úgy is eljárhatunk, hogy egy (XII) általános képletű vegyületben — a képletben —COOR (rövidszénláncú)alkoxil-karbonil-, például metoxil-karbonil-csoport, R₁' rövidszénláncú alkoxil-, például metoxil-karbonil-rövidszénláncú-alkilcsoport és a többi szimbólum a fenti jelentésű-, amely például az előző reakcióciklussal analóg reakciókon keresztül, a (XVIIIa) és R₁'-Y (XXI; Y=halogénatom) általános képletű vegyületekből a megfelelő (XXII) általános képletű vegyületekké, majd ennek egy (XX) általános képletű vegyülettel való kondenzációjával és a kondenzációtermék ciklizálásával előállítható, az R₁' csoportot a szokásos módon, első sorban ammóniával vagy egy megfelelő aminnal végzett kezeléssel R₁ csoporttá alakítjuk.

A (XVII) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X' acetilcsoport, kényelmesen előállíthatjuk úgy, hogy a megfelelő (Xa) általános képletű vegyületet bázis, például etanolos nátrium-etanolát jelenlétében diketénnel reagáltatjuk.

A b) eljárás egy másik előnyös kiviteli módja szerint, amely olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását is lehetővé teszi, amelyek képletében R₁ és R₂, R₃ és R₅ és/vagy R₄ és R₆ különbözőek, a (XXIIIa) és (XXIIIb) általános képletű vegyületek — a képletekben az R₀ szimbólumok hidroxilcsoporttá alakítható azonos vagy különböző csoportokat jelentenek és a többi szimbólum a fenti jelentésű — közel ekvivalens molekuláris keverékből a megfelelő (V) és (VI) általános képletű közttitermékeket felszabadítjuk, amelyek képződésük körülményei mellett a találmány szerint egymással kondenzálódnak. Ha R₁ és R₂, R₃ és R₅ és/vagy R₄ és R₆ különbözőek, úgy a nem szimmetrikus (I) általános képletű vegyületek (R₁ ≠ R₂, R₃ ≠ R₅ és/vagy R₄ ≠ R₆) mellett szimmetrikus (I) általános képletű vegyületek, például az (Ia), illetve (Ib) általános képletű vegyületek is képződnek, amelyek — ha nem szükségesek — a reakciókeverékből eltávolítandók.

Az (V) és (VI) általános képletű reakciókomponensek felszabadítását, vagyis az R₀ csoport átalakítását hidroxilcsoporttá, a szokásos módon, például savas kezeléssel végezzük. A (XXIIIa), illetve (XXIIIb) általános képletű vegyületeket például úgy állítjuk elő, hogy egy (XXIVa), illetve (XXIVb) általános képletű vegyületet — a képletekben X₁ éterezett hidroxil-, például rövidszénláncú-alkoxilcsoport és a többi szimbólum a fenti jelentésű — egy (XXV) által-

nos képletű alkohol — a képletben R_0 a fenti jelentésű — egy reaktív észterével, például halogén-hidrogén-észterével alkálifém-hidrid jelenlétében egy (XXVIa), illetve (XXVIb) általános képletű enoléterre reagáltatunk, ezeket például N-bróm-szukcinimiddal halogénezzük, és az így kapott (XXVIIa), illetve (XXVIIb) általános képletű reakcióterméket — a képletekben Hal=halogén-, például brómatom, a többi szimbólum a fenti jelentésű — a megfelelő (XXVIIIa), illetve (XXVIIIb) általános képletű aminovegyülettel — a képletekben R_1 , illetve R_2 a fenti jelentésű — reagáltatjuk.

A találmány szerint előállított vegyületek más (I) általános képletű vegyületekké végzett átalakítási reakciók közül megemlíttük elsősorban a bevezetési, átalakítási és lehasítási reakciókat az R_1 és R_2 csoportokon, valamint az R_7 és R_8 és/vagy R_9 és R_{10} szimbólumok által együtt képviselt kettős kötések telítését.

Igy például a találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületekben, amelyek képletében R_7 és R_8 és/vagy R_9 és R_{10} együtt még egy vagy adott esetben még két kötést jelentenek, a kettős kötést (kötéseket) egyszeres kötéssé (kötésekké) telítjük, például hidrogénnel, hidrogénező katalizátor, például palládium/szén jelenlétében.

Az (I) általános képletű vegyületek, amelyek legalább egy aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, az aszimmetrikus szénatomok számától függően sztereoiszomereket, így enantiomereket, diasztereomereket, illetve epimereket képezhetnek és előfordulhatnak egy tiszta sztereoiszomer vagy sztereoiszomerkeverék alakjában.

A diasztereomer-keverékek eltérő fizikai tulajdonságaik alapján a szokásos kémiai és fizikai-kémiai szétválasztási eljárásokkal, például frakcionált kristályosítással, desztillációval, kromatográfiával és más fáziselosztó eljárásokkal szétválaszthatók.

A szabad vegyületek és sók egymásba való kölcsönös átalakítását például úgy végezzük, hogy egy szabad vegyületet egy savval, illetve egy sós bázissal vagy egy másik sav sójával reagáltatunk. Az új vegyületek sói a vegyületek tisztításához, valamint — amint azt már említettük — az enantiomerek szétválasztásához is szolgálhatnak, amennyiben egy találmány szerinti előállított vegyületet sóvá alakítunk, ezt tisztítjuk, illetve a diasztereomerekre szétválasztjuk, és a sóból azután a szabad vegyületet újra felszabadítjuk és kívánt esetben egy másik sóvá alakítjuk.

Igy az előállított szabad vegyületeket önmagában ismert módon bázissókká alakíthatjuk, például úgy, hogy a szabad vegyület egy oldatát megfelelő oldószerben vagy oldószerkeverékben egy említett bázissal vagy ennek oldatával vagy egy megfelelő anioncserélővel reagáltatjuk.

Az előállított bázissókat önmagában ismert módon a szabad vegyületekké alakíthatjuk, például egy savval, így egy ásványi savval, például sósavval vagy kénsavval kezelve.

Az (I) általános képletű bázisos vegyületek amfoter sóit savas kezeléssel savaddíciós sókká, illetve bázisos kezeléssel bázissókká alakíthatjuk. Egy amfoter bázisos vegyület valamely savaddíciós-, illetve bázissójából bázissal, illetve savval kezelve ugyancsak szabaddá tehető.

Az új vegyületek, sókat is beleértve, hidrátok alakjában is előállíthatók vagy a kristályosításhoz használt oldószer magukba foglalhatják.

Az új vegyületek szabad formái és savformái között lévő szoros kapcsolat következtében a leírásban eddig említett és az ezek után említendő szabad vegyületek vagy sók alatt értelem- és célszerűen adott esetben a megfelelő sókat, illetve szabad vegyületeket is érteni kell.

A találmány szerinti eljárásban előnyösen olyan kiindulási anyagokat alkalmazunk, amelyek a bevezetésben kiváltképpen értékesként említett vegyületeket eredményezik.

A találmány tárgyát képezi továbbá gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek az (I) általános képletű vegyületeket, illetve gyógyszerészetiileg alkalmazható sókat tartalmaznak. A gyógyszerkészítmények melegvérűeknél enterális, így orális vagy rektális és parenterális beadásra alkalmazhatók és a farmakológiai hatóanyagot önmagában vagy egy gyógyszerészetiileg használható hordozóanyaggal együtt tartalmazzák. A hatóanyag adagolása függ a melegvérű fajától, korától és egyéni állapotától, valamint a beadás módjától.

Normál esetben egy körülbelül 75 kg súlyú melegvérű megközelítő napi dózisa orális beadásnál körülbelül 10–100 mg, előnyösen több egyforma részdózissal elosztva.

A találmány szerint előállított új gyógyszerkészítmények például körülbelül 10–80 %, előnyösen körülbelül 20–60 % hatóanyagot tartalmaznak. Az enterális, illetve parenterális beadásra szolgáló találmány szerinti gyógyszerkészítmények különböző dózisegységformákban, így mint draszték, tabletták, kapszulák vagy kúpok, továbbá mint ampullák alkalmazhatók. Ezeket önmagában ismert módon, például a szokásos keverő-, granuláló-, drasztírozó-, oldó- vagy liofilizáló-eljárásokkal állítjuk elő. Így orális beadásra szolgáló gyógyszerkészítményeket előállíthatunk úgy, hogy a hatóanyagot szilárd hordozóanyagokkal keverjük, az előállított keveréket adott esetben granuláljuk, és a keveréket, illetve granulátumot kívánt esetben vagy szükség esetén megfelelő segédanyagok hozzáadása után tablettákká vagy drasztémagokká feldolgozzuk.

Megfelelő hordozóanyagok elsősorban a töltőanyagok, így a cukrok, például laktóz, szacharóz, mannit vagy szorbit, cellulóz-készítmények és/vagy kalcium-foszfátok, például trikalcium-foszfát vagy kalcium-hidrogén-foszfát, továbbá kötőanyagok, így keményítőcsiriz, például kukorica-, búza-, rizs- vagy burgonyake-

ményítő felhasználásával, továbbá zselatin, trágant, metil-cellulóz és/vagy polivinilpirrolidon és/vagy kívánt esetben a szétesést elősegítő anyagok, így a fenti keményítők, továbbá karboximetil-keményítő, térhálósított polivinilpirrolidon, agar, alginát vagy egy sója, így nátrium-alginát. A segédanyagok elsősorban síkosító- és kenőanyagok, például kvasav, talkum, sztearinsav vagy sói, így magnézium- vagy kalcium-sztearát és/vagy polietilén-glikol. A drázsémagokat megfelelő, adott esetben a gyomornedvnek ellenálló bevonatokkal látjuk el, amikhez többek között adott esetben gumiarabikumot, talkumot, polivinilpirrolidont, polietilén-glikolt és/vagy titándioxidot tartalmazó tömény cukoroldatokat, megfelelő szerves oldószerekkel vagy oldószerkeverékekkel készített lakkoldatokat vagy a gyomornedvnek ellenálló bevonatok előállításához megfelelő cellulózkészítményeket, így acetil-cellulóz-ftalátot vagy hidroxil-propil-metil-cellulóz-ftalátot használunk. A tablettákhoz vagy drázsébevonatokhoz színezékeket vagy pigmenteket adhatunk, például azonosítás vagy a különböző hatóanyagdózisok jelölése céljából.

További orálisan alkalmazható gyógyszerkészítmények a dugós kapszulák zselatinból, valamint a lágy, zárt kapszulák zselatinból és egy lágyítóból, így gliceriből vagy szorbitból előállítva. A dugós kapszulák a hatóanyagot tartalmazhatják granulátum formájában, például töltőanyagokkal, így laktózzal, kötőanyagokkal, így keményítőkkel és/vagy síkosító anyagokkal, így talkummal vagy magnézium-sztearáttal és adott esetben stabilizátorokkal keverve. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyösen megfelelő folyadékokban, így zsíros olajokban, paraffinolajban vagy folyékony polietilén-glikolokban van oldva vagy szuszpendálva, emellett stabilizátort is adhatunk az oldathoz, illetve szuszpenzióhoz.

Rektálisán alkalmazható gyógyszerkészítmények például a kúpok, amelyek a hatóanyag és egy kúpalapmassza keverékéből állnak. Kúpalapmasszaként megfelelnek például a természetes vagy szintetikus trigliceridek, paraffinszénhidrogének, polietilén-glikolok vagy nagyobb molekulású alkanolok. Használhatók továbbá zselatin rektális kapszulák is, amelyek a hatóanyag és egy alapmassza keverékét tartalmazzák, mint alapmassza például folyékony trigliceridek, polietilén-glikolok vagy paraffinszénhidrogének vehetők számításba.

Parenterális beadásra elsősorban egy vízoldható formában lévő hatóanyag, például egy vízoldható só vizes oldatai felelnek meg, továbbá a hatóanyag szuszpenziói, így a megfelelő olajos injekció-suszpenziók, amelyekhez megfelelő lipofil oldószereket vagy kötőanyagokat, így zsíros olajokat, például szesamolajat vagy szintetikus zsírsavésztereket, például etil-oleátot vagy triglicerideket használunk; vagy a vizes injekció-suszpenziók, amelyek a vizkozitást növelő anyagokat, például nátrium-karboximetil-cellulózt, szorbitot és/vagy dext-

ránt és adott esetben stabilizátorokat is tartalmaznak.

A találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületeknek, valamint az ilyen sóképző tulajdonságú vegyületek sóinak az alkalmazása nem kielégítő agyműködés kezelésére.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját közelebbről a példákkal szemléltetjük, anélkül azonban, hogy a találmány oltalmi körét ezekre korlátoznánk.

1. példa

9,7 g (0,03 mól) 1,1', 5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-dimetilésztert 100 ml tömény vizes ammónia-oldatban feloldunk, és az oldatot 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a vörösbarna oldatot vízszugárvákuumban szárazra pároljuk. Az így kapott maradékot 200 ml vízzel felvesszük és erősen savas kémhatású tömény vizes sósavoldatot adunk hozzá. A kivált színtelen csapadékot kiszűrjük, vízzel és acetonnal mossuk és nagyvákuumban 50 °C-on szárítjuk. Így kapjuk az 1,1', 5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-diamidot fehér mikrokristályos formában. Olvadáspont bomlás közben: 298-300 °C. Kitermelés: 83 %.

A kiindulási anyagként szolgáló 1,1', 5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-dimetilésztert például a következőképpen állítjuk elő.

a) 197,6 g (1 mól) imino-dicetsav-dimetilészter-hidrokloridot 1000 ml kloroformban szuszpendálunk, és a szuszpenziót 0 °C-ra lehűtjük. Ezen a hőmérsékleten először 10 perc alatt 222,6 g (2,2 mól) trietil-amint, majd 90 perc alatt 120 ml kloroformban oldott 150,2 g (1,1 mól) malonsav-monometilészter-kloridot csepegtetünk hozzá. A reakciókeveréket 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, és 500 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, 500-500 ml 2 n sósavval, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és még egyszer vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. Az olajos maradékhoz 400 ml hexánt adunk és keverjük, így kikristályosodik. Ezután a terméket kiszűrjük, kevés hexánnal mossuk és vákuumban szárítjuk. Így kapjuk az N-(2-metoxi-karbonil-acetil)-imino-dicetsav-dimetilésztert színtelen kristályok alakjában. Olvadáspont: 61-62 °C.

b) 17,1 g (0,75 mól) nátriumot 900 ml metanolban feloldunk, és az oldathoz 200 ml metanolban oldott 196,5 g (0,75 mól) N-(2-metoxi-karbonil-acetil)-imino-dicetsav-dimetilésztert csepegtetünk. A reakciókeveréket 12 órán át visszafolyatással melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és vízszugárvákuumban szárazra pároljuk. A sárgás maradékot 500 ml vízben feloldjuk, egy réteg diatómafüldön megszűrjük és 160 ml félig koncentrált vizes sósavat adunk hozzá. A kivált kristályokat 1 óras keverés után kiszűrjük, acetonnal mossuk és

szárítjuk. Így kapjuk a 2,5-dihidro-4-hidroxi-3-metoxi-karbonil-2-oxo-1H-pirrol-1-ecet-sav-dimetilésztert, amelynek olvadáspontja bomlás közben: 192 °C.

c) 75,5 g (0,165 mól) fenti pirrolszármazékot 75 ml víz és 750 ml acetone keverékében szuszpendálunk. A szuszpenziót keverés közben 65–70 °C-ra melegítjük, ekkor széndioxidlehasadás következik be és tiszta oldat képződik, amit 30 perc múlva vízszugárvákuumban bepárolunk. Az olajos maradékot 500 ml vízben felvesszük és 90–95 °C-ra melegítjük. A kivált terméket kiszűrjük, vízzel mossuk és nagyvákuumban szárítjuk. Így kapjuk az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilésztert színtelen kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 228 °C.

2. példa

6,5 g (0,02 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilésztert 30 ml 2-fenil-etil-aminban 12 órán át 110 °C-on keverünk. Ezután a fokozatosan képződő szuszpenziót szobahőmérsékletre lehűtjük, 250 ml vízbe öntjük, tömény vizes sósavoldattal erősen megsavanyítjuk és leszívatjuk. A leszívatott terméket vízzel többször mossuk, 150 ml acetoneban a forrás hőmérsékletén rövid ideig keverjük, lehűtjük, szűrjük, és a terméket nagyvákuumban szárítjuk. Így kapjuk az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di(N-(2-fenil-etil)-amid)-ot fehér mikrokristályos alakban. Olvadáspont bomlás közben: 250 °C. Kitermelés: 75 %.

3. példa

6,5 g (0,02 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilésztert 100 ml víz és 20 ml tömény vizes nátrium-hidroxid-oldat keverékében 12 órán át 90 °C-on keverünk. Ezután az oldatot jeges-vizes hűtés közben tömény vizes sósav-oldattal erősen megsavanyítjuk. A képződött szuszpenziót még 2 órán át keverjük, leszívatjuk, vízzel és acetoneal mossuk és nagyvákuumban szárítjuk. Így kapjuk az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsavat fehér mikrokristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 268 °C. Kitermelés: 81%.

4. példa

4,9 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilésztert 30 ml 2-dilzopropil-amino-etil-aminban 12 órán át 105 °C-on melegítünk. Ezután a reakciókeveréket lehűtjük és vízszugárvákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot 150 ml dietil-éterrel felvesszük és feleslegben vett, körülbelül 4 n éteres sósavoldattal erősen megsavanyítjuk. Az oldatot, amelyben gyanús csapadék képződik, vízszugárvákuumban újra bepároljuk. A higroszkópos maradékot 100 ml vízben feloldjuk, az oldatot 2 n nátrium-hidroxiddal lúgosra beállítjuk és 100 ml dietil-étert adunk hozzá. A vizes fázist elválasztjuk,

ekkor az éteres fázisból fehér kristályok válnak ki, ezeket kiszűrjük és vákuumban megszáritjuk. Így az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di(N-(2-dilzopropil-amino-etil)-amid) 2-dilzopropil-amino-etil-ammóniumsóját kapjuk színtelen kristályok alakjában. Olvadáspont: 163–164 °C. Kitermelés: 13 %.

5. példa

A 2. példában leírtak szerint eljárva, 4,8 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilészterből és 25 ml piperidinből állítjuk elő az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dipiperidint halványsárga mikrokristályos alakban. Olvadáspont bomlás közben: 150–155 °C. Kitermelés: 76 %.

6. példa

A 2. példában leírt eljárás szerint 4,8 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilészterből és 25 ml ciklohexil-aminból állítjuk elő az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di(N-ciklohexil-amid)-ot fehér kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 257 °C. Kitermelés: 92 %.

7. példa

A 2. példában leírt eljárás szerint 4,8 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilészterből és 25 ml morfolinból állítjuk elő az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimorfolidot halványsárga kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 250 °C. Kitermelés: 34%.

8. példa

A 2. példában leírt eljárás szerint eljárva 6,4 g (0,02 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilészterből és 50 ml 70 %-os vizes etil-amin-oldatból szobahőmérsékleten 48 óras keverés után kapjuk az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di(N-etil-amid)-ot halványsárga kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 190 °C. Kitermelés: 77 %.

9. példa

A 2. példában ismertetett eljárás szerint 4,8 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilészterből és 20 ml 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-aminból állítjuk elő az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di(N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amid)-ot fehér mikrokristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 199 °C. Kitermelés: 55 %.

10. példa

A 2. példában leírt eljárás szerint 4,8 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilészterből és 12 ml 2,2-dimetil-propil-amin-

ból állítjuk elő az 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dl[N-(2,2-dimetil-propil)-amid]-ot fehér mikrokristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 242 °C. Kitermelés: 57 %.

11. példa

A 2. példában leírt eljárás szerint eljárva 4,8 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dietilészterből és 40 ml 70 %-os vízes 3-metoxi-propil-amin-oldatból 48 óráig, szobahőmérsékleten végzett keverés után kapjuk az 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dl[N-(3-metoxi-propil)-amid]-ot halvány sárgás mikrokristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 214 °C. Kitermelés: 40 %.

12. példa

4,9 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilészter 40 ml 70 %-os vízes 2-(N-metil-amino)-etanol-oldatban 48 órán át szobahőmérsékleten keverünk. A reakciókeveréket nagyvákuumban bepároljuk, az olajos maradékot 20 ml metanollal felvesszük és 5 ml 30 %-os nátrium-metilát-oldatot adunk hozzá. Ezután a reakciókeverékhez 200 ml acetont adunk, így az 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dl[N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-amid] nátrium-sója kikristályosodik. A terméket kiszűrjük, mossuk és nagyvákuumban szárítjuk, így halvány világosbarna mikrokristályokat kapunk, az olvadáspont bomlás közben: 158 °C. Kitermelés: 70 %.

13. példa

2,9 g (0,01 mól) 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamidot 50 ml vízben szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz szobahőmérsékleten 2 ml tömény vízes ammóniaoldatot adunk. Az így kapott sárgás oldatot vízszugárvákuumban szárazra pároljuk, az amorf maradékot 30 ml acetonnal felvesszük, szűrjük, a kiszűrt terméket acetonnal mossuk és nagyvákuumban szárítjuk. Így kapjuk az 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamid ammóniumsóját halvány sárgás por alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 133 °C. Kitermelés: 93 %.

14. példa

A 13. példában leírt módon állítjuk elő 2,9 g (0,01 mól) 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamidból és 0,1 n vízes nátrium-hidroxid-oldatból (6,4 pH-értékig hozzáadva) az 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamid nátriumsóját fehér por alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 150 °C. Kitermelés: 97%.

15. példa

A 13. példában leírt módon állítjuk elő 2,9 g (0,01 mól) 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamidból és vízes dietanol-amin-oldatból

(6,5 pH-ig hozzáadva) az 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamid dietanol-ammóniumsóját fehér por alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 130 °C. Kitermelés: 91 %.

16. példa

A 13. példában leírt módon állítjuk elő 2,9 g (0,01 mól) 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamidból és 5 ml 2-dimetil-amino-etanolból az 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamid N,N-dimetil-N-etanol-ammóniumsóját fehér por alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 170 °C. Kitermelés: 63 %.

17. példa

2,1 g (0,007 mól) 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsavat 30 ml metanolban szuszpendálunk és 6 ml 30 %-os metanolos nátrium-metanolát-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük, majd a kevés oldhatatlan anyagot kiszűrjük, és a szűrlethez 50 ml dietil-étert adunk. A kivált kristályokat kiszűrjük, éter és metanol 2:1 arányú keverékével rövid ideig mossuk és vákuumban szárítjuk. Így kapjuk az 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav trinátriumsóját fehér mikrokristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 300 °C felett. Kitermelés: 90,5 %.

18. példa

Az 1. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő, 25,7 g (0,1 mól) 3-etoxi-karbonil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-1H-pirrol-1-ecetsav-etilészter vízben acetonitrilrel kezelve, az 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dietilészter halványsárga kristályok alakjában. Olvadáspont: 192-194 °C. Kitermelés: 70 %.

Ezt a vegyületet az 1. példában leírt módon 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamiddá (olvadáspont bomlás közben 298-300 °C) vagy a 3. példában leírtakhoz hasonló módon 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsavvá (olvadáspont bomlás közben 268 °C) alakíthatjuk.

19. példa

Az 1. példában leírt eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő 7,7 g (0,022 mól) 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dl(3-propionsav)-dimetilészterből 70 ml tömény vízes ammóniaoldattal végzett kezeléssel az 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dl(3-propionsav)-diamidot fehér kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 230 °C. Kitermelés: 78%.

A kiindulási anyagként szolgáló 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dl(3-propionsav)-dimetilészter az 1. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan a következőképpen állítjuk elő:

a) 98,2 g (0,77 mól) N-(2-ciano-etil)-glicint 550 ml metanolban szuszpendálunk és jég/víz fürdőben 5 °C-ra lehűtjük. Ezen a hőmérsékle-

ten, hűtés közben 3 órán át sósaváramot vezetünk be. Ezután a reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük és még 1 órán át visszafolyatással melegítjük. A színtelen szuszpenziót körülbelül 2/3 részére bekonzentráljuk és megsűrjük, a maradékot kevés hideg metanollal mossuk, a szűrletet nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük és szárazra pároljuk. Az olajos maradékot 250 ml kloroformmal felvesszük és vízzel kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szárazra pároljuk, és az így kapott maradékot erősen csökkentett nyomáson desztilláljuk. Így kapjuk az N-(metoxi-karbonil-metil)- β -amino-propionsav-metilésztert színtelen olaj alakjában. Forráspont: 73–75 °C/6,25.10⁶ bar.

b) Az 1.a) példában leírt eljárás szerint állítjuk elő 35,0 g (0,2 mól) N-(metoxi-karbonil-metil)- β -amino-propionsav-metilészterből, 33 ml (0,24 mól) trietil-aminból és 36,2 g (0,24 mól) malonsav-monometilészter-kloridból 60 ml metilén-dikloridban az N-metoxi-karbonil-acetil-N-metoxi-karbonil-metil- β -amino-propionsav-metilésztert sárgás olaj alakjában.

c) Az 1.b) példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő 53,2 g (0,19 mól) N-metoxi-karbonil-acetil-N-metoxi-karbonil-metil- β -amino-propionsav-metilészterből 55 ml metanolban és 4,4 g nátriumból 240 ml metanolban a 3-[2,5-dihidro-4-hidroxi-3-metoxi-karbonil-2-oxo-1H-pirrol]-propionsav-metilésztert. Olvadáspont: 170–171 °C.

d) Az 1.c) példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő 24,3 g (0,1 mól) fenti pirrolszármazékból 24 ml víz és 240 ml acetonnitril keverékében az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-di(3-propionsav)-dimetilésztert fehér kristályok formájában. Olvadáspont: 183–184 °C.

20. példa

A 3. példában ismertetett eljárás szerint állítjuk elő 7,8 g (0,022 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-di(3-propionsav)-dimetilészterből 100 ml víz és 20 ml tömény vizes nátrium-hidroxid-oldat keverékében az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-di(3-propionsavat) színtelen kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 227 °C. Kitermelés: 81,5 %.

21. példa

4,4 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsavat 3,3 g (0,030 mól) glicin-amid-hidrokloriddal 80 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk. Ezután a szuszpenzióhoz szobahőmérsékleten előbb 6,8 ml (0,05 mól) trietil-amin, majd 8,1 ml (0,03 mól) trifenil-foszfítot csepegtetünk, és az így kapott halványsárga higany folyó szuszpenziót 3 órán át 85–90 °C-on keverjük. A képződött barna oldatot 5 °C-ra lehűtjük és 160 ml dietil-étert adunk hozzá. Az így kapott csapadékot kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, 80 ml etanolban szuszpendáljuk és körülbelül 4 n dietil-éteres sósav-oldat feleslegével megsavanyítjuk.

Az elegyet alaposan átkeverjük, ismét megsűrjük, és a kiszűrt terméket 90 ml víz és 9 ml 4 n sósav keverékében szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük. A szuszpenziót szűrjük, a szűrési maradékot vízzel és acetonnal mossuk és 60 °C-on nagyvákuumban szárítjuk. Így kapjuk az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di[N-(karbamoll-metil)-amid]-ot fehér kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 215 °C. Kitermelés: 35 %.

22. példa

A 21. példában ismertetett eljárás szerint állítjuk elő 4,4 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsavból, 6,6 g (0,03 mól) 1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-metilészter-hidrobromidból, 6,8 ml trietil-aminból és 9,3 g trifenil-foszfítból 80 ml dimetil-formamidban az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di(N,N-[1,5-(2-metoxi-karbonil)-pent-2-enilén]-amid)-ot fehér kristályok formájában. Olvadáspont bomlás közben: 208 °C. Kitermelés: 28 %.

23. példa

A 21. példában leírt eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő 3,3 g (0,011 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsavból, 4,1 g (0,022 mól) adamantil-amin-hidrokloridból, 5,1 ml trietil-aminból és 6,8 g trifenil-foszfítból 80 ml dimetil-formamidban az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di(N-adamantil-amid)-ot fehér kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 220 °C. Kitermelés: 50 %.

24. példa

A 21. példában ismertetett eljárás szerint állítjuk elő 3,8 g (0,013 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsavból, 3,3 g (0,026 mól) N-acetil-piperazinból, 1,8 ml trietil-aminból és 8,1 g trifenil-foszfítból 80 ml dimetil-formamidban az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di[(4-acetil)-piperazid]-ot fehér kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 220 °C. Kitermelés: 33 %.

25. példa

A 21. példában ismertetett eljárás szerint állítjuk elő 4,5 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsavból, 5,0 g (0,05 mól) N-metil-piperazinból és 9,3 g trifenil-foszfítból 80 ml dimetil-formamidban az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di[(4-metil)-piperazid]-dihidrokloridot fehér kristályok formájában. Olvadáspont bomlás közben: 263 °C. Kitermelés: 12,5 %.

26. példa

3,0 g (0,010 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamidot 70 ml metanolban szuszpendálunk, 2,4 g trisz(hidroxi-metil)-amino-metánt adunk hozzá és 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

ten keverjük. A szabad sav eközben feloldódik és mint só újra kiválik. A képződött csapadékot kiszűrjük, hideg metanollal mossuk és erősen csökkentett nyomáson 60 °C-on szárítjuk. Így kapjuk az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamid trisz(hidroxi-metil)-metil-ammoniumsóját fehér kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 203 °C. Kitermelés: 53 %.

27. példa

4,9 g (0,015 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-dimetilésztert 40 ml 70 %-os vizes 2-dilzopropil-amino-etil-amin-oldatban 3 napig szobahőmérsékleten keverünk. A reakciókeveréket nagyvákuumban bepároljuk, az így kapott olajos maradékot 100 ml acetonnal feloldjuk és 6 ml 30 %-os metanolos nátrium-metilát-oldatot adunk hozzá. A kivált terméket kiszűrjük, acetonnal mossuk és 70 °C-on erősen csökkentett nyomáson szárítjuk. Így kapjuk az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di[N-(2-dilzopropil-amino-etil)-amid] nátriumsóját halvány sárgásbarna por alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 215 °C. Kitermelés: 91 %.

28. példa

4,3 g 2,5-dihidro-4-hidroxi-3-metoxi-karbonil-2-oxo-1H-pirrol-1-acetamidot 50 ml acetonnitril és 30 ml víz keverékében szuszpendálunk. A szuszpenziót 75 °C-ra felmelegítjük, ekkor széndioxid hasad le. A reakciókeveréket ezen a hőmérsékleten 12 órán át keverjük. A keveréket lehűtjük, a kivált terméket kiszűrjük és vízzel és acetonnal mossuk és csökkentett nyomáson szárítjuk. Így kapjuk az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamidot fehér kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben 300 °C. A termék az 1. példa szerint előállított vegyülettel azonos. Kitermelés: 94 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő: 23 g (0,1 mól), az 1. példa szerint előállított 2,5-dihidro-4-hidroxi-3-metoxi-karbonil-2-oxo-1H-pirrol-1-acetamidot 200 ml tömény vizes ammóniaoldatban feloldunk, és az oldatot 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a sárgás oldatot vízszárgává vákuumban szárazra pároljuk. Az így kapott szilárd maradékot 200 ml vízben feloldjuk és erősen savas reakcióig tömény vizes sósavoldatot adunk hozzá. A kivált színtelen csapadékot kiszűrjük, vízzel és acetonnal mossuk és csökkentett nyomáson 50 °C-on szárítjuk. Így kapjuk a 2,5-dihidro-4-hidroxi-3-metoxi-karbonil-2-oxo-1H-pirrol-1-acetamidot fehér kristályok alakjában. Olvadáspont bomlás közben 202 °C.

29. példa

3,2 g (0,01 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamidot 60 ml metanolban 0,3 g platina-oxid jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. Miután a reakciókeverék az elméleti mennyiségű hid-

rogént felvette és a hidrogénezés befejeződött, a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, a kapott maradékot 40 ml etanolban rövid ideig főzzük, szűrjük, és a szűrletet ismét szárazra pároljuk. Így kapjuk az oktahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-diecetsav-diamidot színtelen amorf por alakjában. Olvadáspont bomlás közben: 120 °C-tól. Kitermelés: 93 %.

30. példa

A 29. példában ismertetett eljárással állítjuk elő 6 g (0,02 mól) 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsavból az oktahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsavat színtelen amorf por alakjában. Kitermelés: 92 %.

31. példa

Tabletták

25 mg hatóanyaggal, ami például 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamid vagy ennek egy sója, például nátriumsója.

Összetétel (1000 tablettához)

hatóanyag	25,0 g
laktóz	100,7 "
búzakeményítő	7,5 "
polietilénlikol 6000	5,0 "
talkum	5,0 "
magnézium-sztearát	1,8 "
30 ásványi anyagoktól mentesített víz	szükség szerint

Előállítási eljárás: előbb valamennyi szilárd komponenst 0,6 mm lyukbőségű szitán átnyomjuk. Ezután a hatóanyagot, a laktózt, a talkumot, a magnézium-sztearátot és a keményítőt felét összekeverjük. A keményítő másik felét 40 ml vízben szuszpendáljuk, ezt a szuszpenziót hozzáadjuk a polietilénlikol 100 ml vízzel készített, forrásban lévő oldatához, és a keveréket — ha szükséges víz hozzáadásával — granuláljuk. A granulátumot éjszakán át 35 °C-on szárítjuk, 1,2 mm lyukbőségű szitán átnyomjuk és 6 mm átmérőjű, mindkét felén konkáv tablettákat préselünk belőle.

32. példa

Tabletták

10 mg hatóanyaggal, ami például az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamid vagy ennek egy sója, például nátriumsója.

Összetétel (1000 tablettához)

hatóanyag	10,0 g
laktóz	100,7 "
búzakeményítő	7,5 "
polietilénlikol 6000	5,0 "
talkum	5,0 "
magnézium-sztearát	1,8 "
60 ásványi anyagoktól mentesített víz	szükség szerint

Előállítási eljárás: valamennyi szilárd komponenst előbb átnyomjuk 0,6 mm lyukbőségű szitán. Ezután a hatóanyagot, a laktózt, a talkumot, a magnézium-sztearátot és a keményítőt

felét összekeverjük. A keményítő másik felét 40 ml vízben szuszpendáljuk, ezt a szuszpenziót hozzáadjuk a polietilénlikol 100 ml vízzel készített, forrásban lévő oldatához, és a keveréket — ha szükséges víz hozzáadásával — granuláljuk. A granulátumot éjszakán át 35 °C-on szárítjuk, 1,2 mm lyukbőségű szitán átnyomjuk és 6 mm átmérőjű, mindkét oldalán konkáv tablettákat préselünk belőle.

33. példa

Tabletták

5 mg hatóanyaggal, ami például az 1,1',5,5'-tetrahydro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-diamid vagy ennek egy sója, például nátriumsója.

Összetétel (1000 tablettához)

hatóanyag	5,0 g
laktóz	150,7 "
búzakeményítő	27,5 "
polietilénlikol 6000	5,0 "
talkum	5,0 "
magnézium-sztearát	1,8 "
ásványi anyagoktól mentesített víz	szükség szerint

Előállítási eljárás: előbb valamennyi szilárd komponens átnyomjuk 0,6 mm lyukbőségű szitán. Ezután a hatóanyagot, a laktózt, a talkumot, a magnézium-sztearátot és a keményítő felét összekeverjük. A keményítő másik felét 40 ml vízben szuszpendáljuk, ezt a szuszpenziót hozzáadjuk a polietilénlikol 100 ml vízzel készített, forrásban lévő oldatához, és a keveréket — szükség esetén víz hozzáadásával — granuláljuk. A granulátumot éjszakán át 35 °C-on szárítjuk, 1,2 mm lyukbőségű szitán átnyomjuk és 6 mm átmérőjű, mindkét felén konkáv tablettákat préselünk belőle.

34. példa

A 32–34. példákban leírt módon állíthatjuk elő az 1–31. példák szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket vagy ezek sóit tartalmazó gyógyszerkészítményeket is.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az új (I) általános képletű tetrahydro-, hexahydro-, illetve oktahydro-[3,4'-bi-2H-pirrol]-2,2'-dionok és sóik előállítására — a képletben

R₁ és R₂ egymástól függetlenül karboxi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, N-(1–7 szénatomos)alkil-karbamoi-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, N-(3–6 tagú)monocikloalkil- vagy N-(8–10)tagú tricikloalkil-karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, adott esetben két 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos)alkil-karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, N-(di(1–5 szénatomos)alkil-amino-(1–4 szénatomos)alkil-karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, N-[(1–4 szénatomos)alkoxi-(1–5 szénatomos)alkil]-karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, N-[hidroxil-(1–4 szénatomos)alkil]-karbamoi-

-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, N-(1–4 szénatomos)alkil-N-[hidroxil-(1–4 szénatomos)alkil]-karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, N-[karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil]-karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, piperidino-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, morfolino-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, N-[(1–4 szénatomos)alkoxi-karbonil-tetrahidropiridil-karbonil]-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, nitrogénatomján 2–5 szénatomos alkanolcsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piperazinil-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport,

R₃, R₄, R₅ és R₆ hidrogénatom és

15 R₇, R₈, R₉ és R₁₀ hidrogénatom vagy R₇ és R₈ és/vagy R₉ és R₁₀ egy-egy kémiai kötést jelentenek —, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (III) általános képletű vegyületben — a képletben R₁' egy észterezett vagy anhidridé alakított R karboxi-(1–4 szénatomos)alkil-csoportot és R₂' egy R₂ csoportot vagy egy észterezett vagy anhidridé alakított R karboxi-(1–4 szénatomos)alkil-csoportot jelent és a többi szimbólum a tárgy kör szerinti jelentésű — vagy egy sójában az R csoport(oka)t karboxi-(1–4 szénatomos)alkil-csoporttá hidrolizáljuk, illetve ammóniával vagy a megfelelő amlinnal reagáltatva valamilyen, fentiekben megnevezett R₁ és/vagy R₂ karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-csoporttá alakítjuk, vagy

30 b) egy (V) általános képletű vegyületet — a képletben a szubsztituensek az (I) általános képletre megadott jelentésűek — vagy egy tautomerjét és/vagy sóját egy (VI) általános képletű vegyülettel — a képletben a szubsztituensek az (I) általános képletre megadott jelentésűek — vagy tautomerjével kondenzálunk;

és kívánt esetben egy fenti módon előállított (I) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R₁–R₆ a fenti jelentésű és R₇ és R₈, valamint R₉ és R₁₀ egy-egy kémiai kötést jelent, az R₇, R₈, R₉ és R₁₀ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyülett redukálunk és/vagy egy fenti módon előállított (I) általános képletű szabad vegyületet sóvá vagy egy só szabad vegyülett vagy egy másik sóvá átalakítunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyeknek a képletében R₁ és R₂ jelentése karboxi-(1–4 szénatomos)alkil-, karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-, N-[(1–7 szénatomos)alkil-karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil]-, 3–6 tagú N-monocikloalkil-karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-, adott esetben 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal diszubsztituált N-fenil-karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-, N-[di(1–4 szénatomos)alkil-amino-(1–4 szénatomos)alkil]-karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-, piperidino-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil-, morfolino-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil-, N'-(1–4 szénatomos)alkil-, így N'-metil-piperazino-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil-, N-(hidroxil-(2–4 szénatomos)alkil)-karbamoi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport vagy N-(karbamoi-(1–4 szén-

atomos)alkil)-karbamoll-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, R₃, R₄, R₅ és R₆ hidrogénatom és R₇ és R₈, valamint R₉ és R₁₀ egy-egy kémiai kötés, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyeknek a képletében R₁ és R₂ azonos és jelentése karboxi-(1-4 szénatomos)alkil-, karbamoll-(1-4 szénatomos)alkil-, N-mono(1-7 szénatomos)alkil)-karbamoll-(1-4 szénatomos)alkil-, N-[ω-di-(1-4 szénatomos)alkil]-amino-(2-4 szénatomos)alkil)-karbamoll-(1-4 szénatomos)alkil-, N-[ω-hidroxi-(2-4 szénatomos)alkil)-karbamoll-(1-4 szénatomos)alkil-, N-[ω-(1-4 szénatomos)alkoxi-(2-4 szénatomos)alkil)-karbamoll-(1-4 szénatomos)alkil-, 5- vagy 6-tagú vagy 5- vagy 6-tagú gyűrűből felépülő N-cikloalkil-, vagy -trikloalkil)-karbamoll-(1-4 szénatomos)alkil-, piperidinó-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-, N-(1-4 szénatomos)alkoxi-karbonil-tetrahidropiridinil)-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-, (N'-(1-4 szénatomos)alkil-piperazinil-karbonil)- vagy (N'-(2-5 szénatomos)alkanil-piperazinil-karbonil)-(1-4 szénatomos)alkil-, morfolino-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, vagy a fent részben adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal diszubsztituált N-fenil-(1-4 szénatomos)alkil-karbamoll-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, R₃, R₄, R₅ és R₆ hidrogénatom és R₇, R₈, R₉ és R₁₀ hidrogénatom vagy R₇ és R₈, valamint R₉ és R₁₀ egy-egy kémiai kötés jelentenek, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyeknek a képletében R₁ és R₂ azonos karboxi-(1-4 szénatomos)alkil-, illetve karbamoll-(1-4 szénatomos)alkil-csoportokat vagy N-[ω-di-(2-4 szénatomos)alkil-amino-(2-4 szénatomos)alkil)-csoporttal N-mono-szubsztituált, N-[ω-hidroxi-(2-4 szénatomos)alkil)-csoporttal szubsztituált vagy N-[N'-(1-4 szénatomos)alkil-piperazinil-karbonil)-csoporttal szubsztituált karbamoll-metil-csoportot jelent, R₃, R₄, R₅ és R₆ hidrogénatom és R₇, R₈, R₉ és R₁₀ a 2. igénypontban megadott jelentésű, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

5. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyeknek a képletében R₁ és R₂ azonos karboxi-(1-4 szénatomos)alkil-, illetve karbamoll-(1-4 szénatomos)alkil-csoportokat jelentenek, R₃, R₄, R₅ és R₆ hidrogénatom és R₇, R₈, R₉ és R₁₀ a 2. igénypontban megadott jelentésű, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

6. Az 1. vagy 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítá-

sára, amelyeknek a képletében R₁ és R₂ azonos és R₃, R₄, R₅ és R₆ hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

7. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek a képletében R₇ és R₈, valamint R₉ és R₁₀ egy-egy kémiai kötés jelent, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamid vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-diamid nátrium-, ammónium-, dietanol-ammónium- vagy N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)-ammóniumsójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di[N-(2-fenil-etil)-amid] vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di[N-(karbamoll-metil)-amid] vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di[(4-metil)-piperazid] vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav-di(N,N'-[1,5-(2-metoxi-karbonil)-pent-2-enilén]-amid] vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-di(3-propionsav)-diamid vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. Elsőbbsége: 1985.02.22.)

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-diecetsav vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített klindulási anyagokat alkalmazunk. Elsőbbsége: 1985.02.22.)

lően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

16. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-trinátriumsójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

17. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di[N-(2-dilzopropil-amino-etil)-amid] vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

18. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di[N-(2-dilzopropil-amino-etil)-amid]-2-dilzopropil-ammoniumsójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

19. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-dipiperid vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

20. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di(N-ciklohexil-amid) vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

21. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-dimorfolid vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

22. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di(N-etil-amid) vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

23. Az 1. Igénypont szerinti eljárás, az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di(N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amid) vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

24. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di[N-(2,2-dimetil-propil)-amid] vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

25. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di[N-(3-metoxi-

-propil)-amid] vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

5 26. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di[N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-amid] vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

10 27. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di[N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-amid] nátriumsójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

15 28. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-di(3-propionsav) vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

25 29. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di(N-adamantil-amid) vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

30 30. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di[(4-acetil)-piperazid] vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

35 31. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az oktahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

40 32. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-di[(4-metil)-piperazid] vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

45 33. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az oktahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-diamid vagy sójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

50 34. Az 1. Igénypont szerinti eljárás az 1,1',5,5'-tetrahidro-4-hidroxi-2,2'-dioxo-[3,4'-bi-2H-pirrol]-1,1'-dicetsav-diamid trisz(hidroxi-metil)-metil-ammoniumsójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

60 35. Az 1., 3., 6., 7., 9., 16., 18-26. és 28-33.

igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek nátrium-, kálium-, ammónium-, dietil-ammónium-, bisz(2-hidroxi-etil)-ammónium-, trisz(2-hidroxi-etil)-ammónium-, trisz(hidroxi-metil)-metil-ammónium- vagy N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)-ammóniumsójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

36. A 2., 4., 5., 8., 10–15., 17. és 19–26. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek nátrium-, kálium-, ammónium-, bisz(2-hidroxi-etil)-ammónium-, trisz(2-hidroxi-etil)-ammónium- vagy N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)-ammóniumsójának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

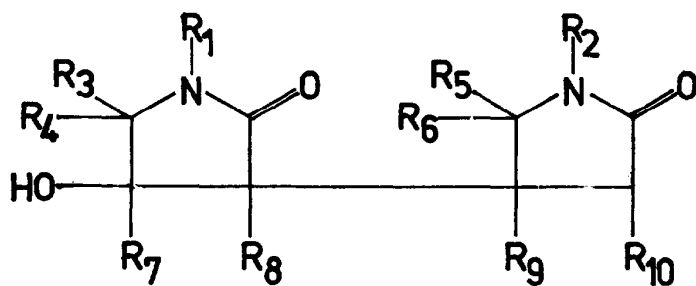
37. Eljárás az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, nootrop hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2., 4., 5., 8–27. és 36. igénypontok bármelyike szerint előállított vegyületet önmagában vagy a gyógyszerek készítéséhez

szokásos hordozóanyagokkal, síkosító anyagokkal és más segédanyagokkal, adott esetben más, hasonló hatású, az I. általános képletű vegyületekkel szinergikus hatást nem mutató gyógyszerhatóanyagokkal keverve, tabletták, kapszulák, pirulák, kúpok, emulziók, injekcióoldatok, belélegeztetésre szolgáló oldatok alakjában vagy más ismert gyógyszerformákban elkészítjük. (Elsőbbsége: 1985.02.22.)

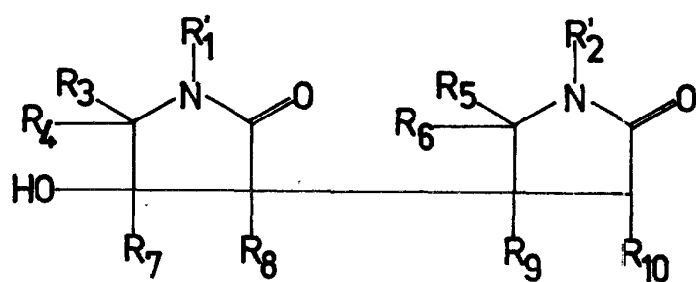
38. Eljárás az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, nootrop hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1., 3., 6., 7. és 28–35. igénypontok bármelyike szerinti előállított vegyületet önmagában vagy a gyógyszerek készítéséhez szokásos hordozóanyagokkal, kötőanyagokkal, síkosító anyagokkal és más segédanyagokkal, adott esetben más, hasonló hatású, az I. általános képletű vegyületekkel szinergikus hatást nem mutató gyógyszerhatóanyagokkal keverve, tabletták, kapszulák, pirulák, kúpok, emulziók, injekcióoldatok, belélegeztetésre szolgáló oldatok alakjában vagy más ismert gyógyszerformákban elkészítünk. (Elsőbbsége: 1986.02.21.)

7 lap képletekkel

Int. Cl. C 07 D 207/273, C 07 D 401/14,
C 07 D 403/14, A 61 K 31/40

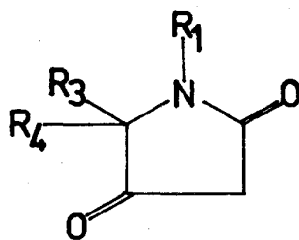


(I)

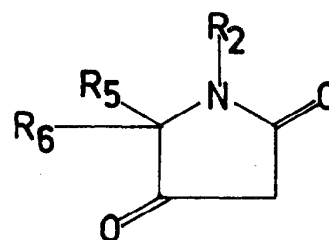


(II)

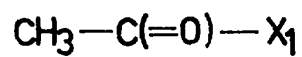
Int. Cl₄ C 07 D 207/273, C 07 D 401/14,
C 07 D 403/14, A 61 K 31/40



(V)



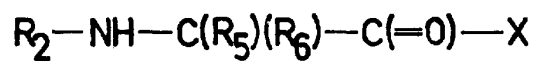
(VI)



(VIII)

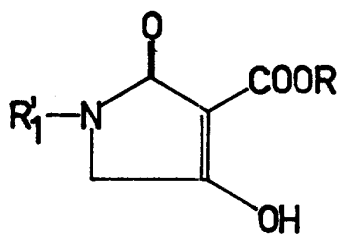
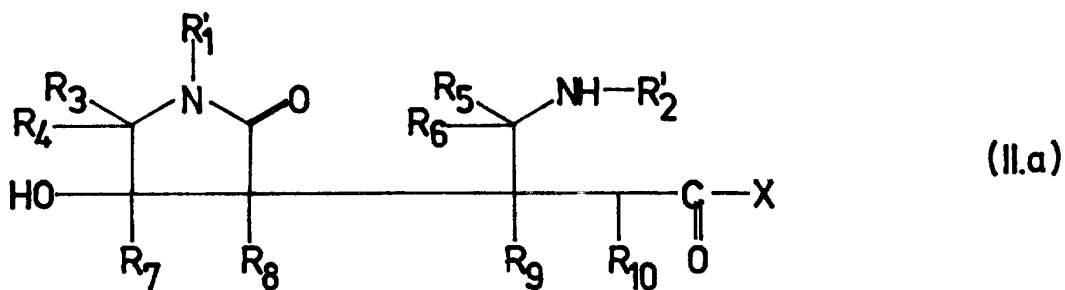
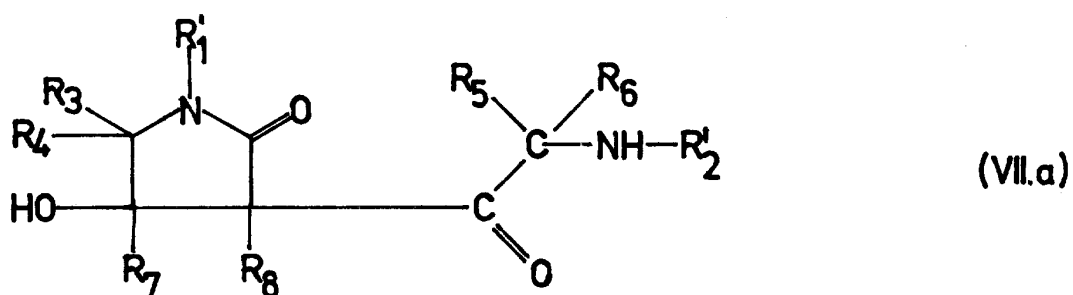
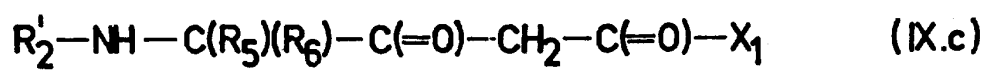


(Xa)



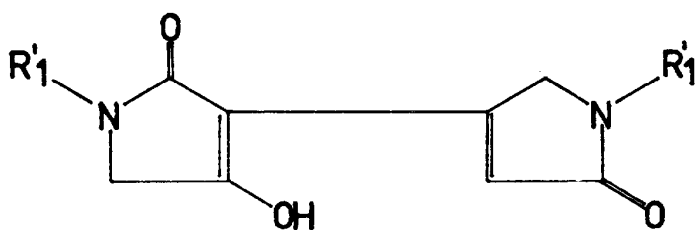
(X.b)

Int. Cl. C 07 D 207/273, C 07 D 401/14,
C 07 D 403/14, A 61 K 31/40

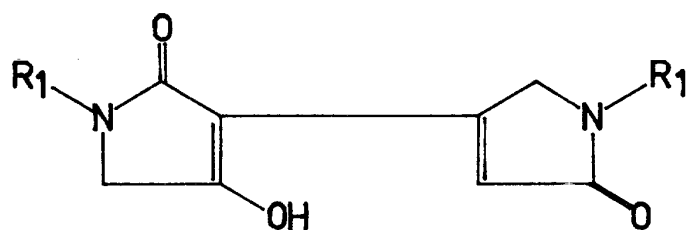


(XII)

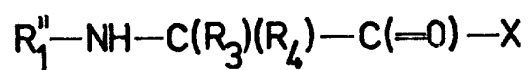
Int. Cl₄ C 07 D 207/273, C 07 D 401/14,
C 07 D 403/14, A 61 K 31/40



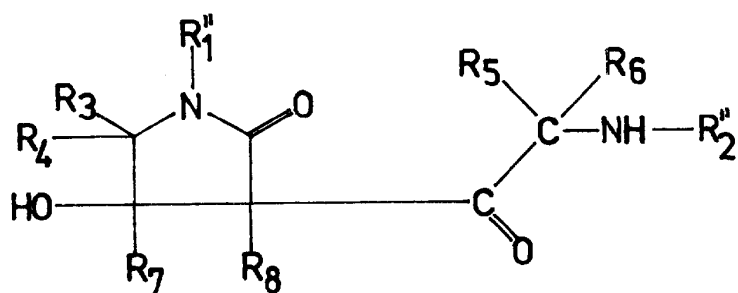
(III')



(I')

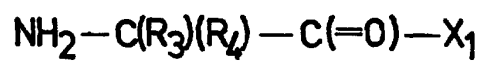
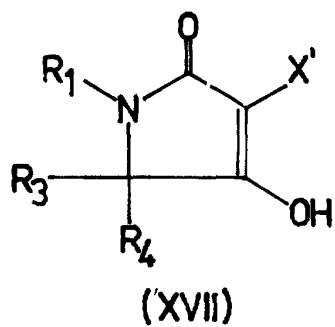


(X.c)

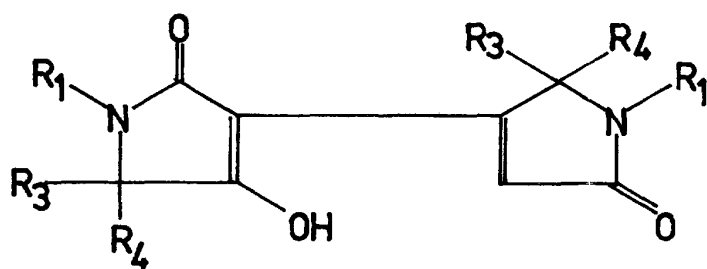


(VIIb)

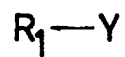
Int. Cl. C 07 D 207/273, C 07 D 401/14,
C 07 D 403/14, A 61 K 31/40



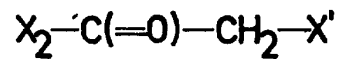
(XVIII.a)



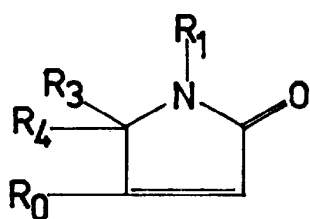
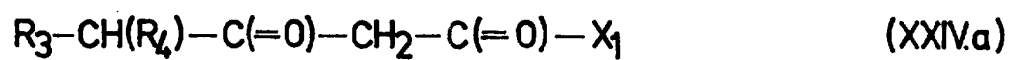
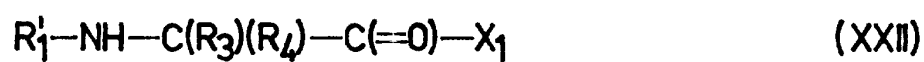
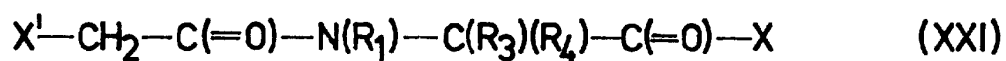
Int. Cl₄ C 07 D 207/273, C 07 D 401/14,
C 07 D 403/14, A 61 K 31/40



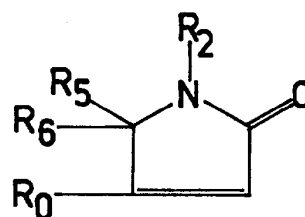
(XIX.a)



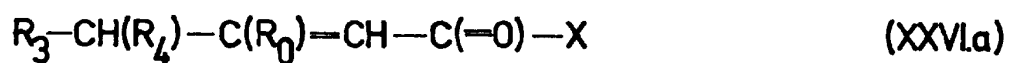
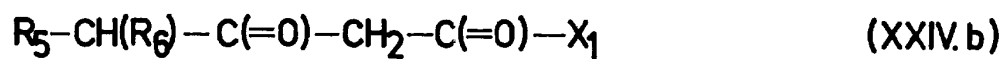
(XX)



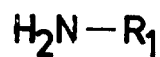
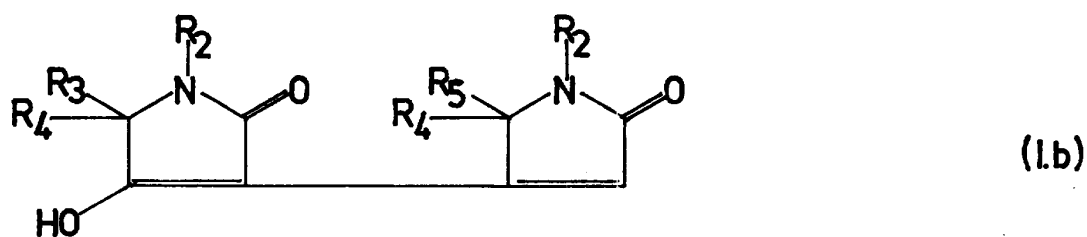
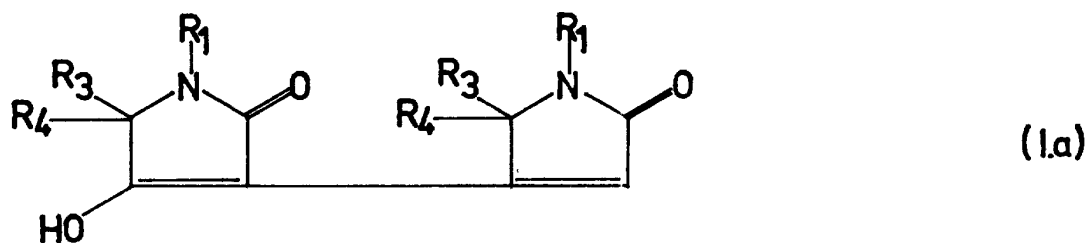
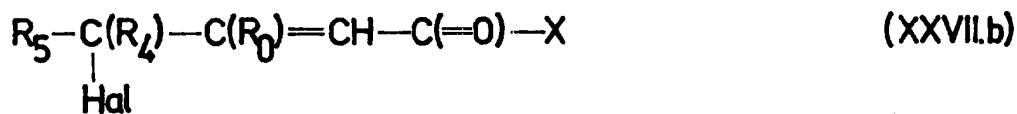
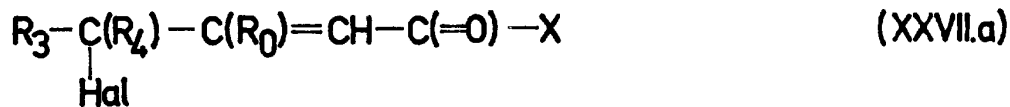
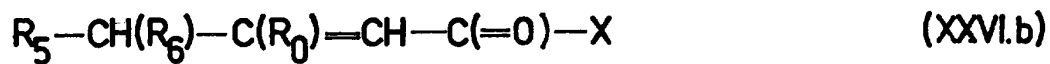
(XXIII.a)



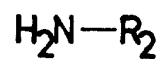
(XXIII.b)



Int. Cl₄ C 07 D 207/273, C 07 D 401/14,
C 07 D 403/14, A 61 K 31/40



(XXVIII.a)



(XXVIII.b)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 4548. Nyomdaipari vállalat, Ungvár