

1957/196

3009

KÖZZÉTÉTEL
FELDANI

7/80

62.527/SZE

K I V O N A T

Eljárás és közbenső-^{intermediár}termékek naftiridon-karbonsav-sók előállítására

Pfizer Inc., NEW YORK, N. Y., AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 12. 12.

Elsőbbsége: 1994. 01. 18. (08/181,942),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB94/00410.

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/19361.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol

R^1H jelentése gyógyszerészetileg elfogadható sav, amely lehet R^4SO_3H , R^4PO_3H és YH általános képletű sav, ahol

R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport vagy naftilcsoport, ahol a szubsztituens lehet 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

Y jelentése klóratom, SO_4 ion, HSO_4 ion, NO_3 ion, HPO_3H ion és PO_4 ion.

Az (I) általános képletű vegyületet úgy állítják elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol

R^2 jelentése ~~1-6~~-szénatomos alkilcsoport, aril-(1-6 szénatomos)-alkil-csoport vagy hidrogénatom, és

R^3 jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport;

a) amennyiben

R^3 jelentése aminocsoport,

egy R^1H általános képletű vegyülettel --ahol

~~R^1H~~ a fentiekben megadott -

reagáltatjuk; vagy

b) amennyiben

R^3 jelentése nitrocsoport,

redukálószerrel reagáltatjuk az R^1H általános képletű vegyület,

ahol

~~R^1H~~ jelentése a fent megadott,

jelenlétében.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek antibakteriális hatásúak, és a gyógyszerészetben alkalmazhatók.

[Handwritten signature] 96.12.03.
[Handwritten text] (1) . 1)



A

1957/92

62.527/SZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

**KÖZZÉTÉTELI
FELDANI**

internacionális
Eljárás és közbelső termékek naftiridon-karbonsav-sók
előállítására

Pfizer Inc., NEW YORK, N. Y., AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

BRAISH, Tamim, F., LEDYARD, CT.,
FOX, Darrell, E., PAWCATUCK, CT.,
NORRIS, Timothy, GALES FERRY, CT.,
ROSE, Peter, R., LEDYARD, CT.,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 12. 12.

Elsőbbsége: 1994. 01. 18. (08/181,942),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB94/00410.

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/19361.



A találmány tárgya új eljárás és közbenső termékek az (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyszerészetileg elfogadható sóik, ahol az általános képletben

R^1H jelentése gyógyszerészetileg elfogadható sav, amely lehet R^4SO_3H , R^4PO_3H és YH általános képletű sav, ahol

R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport vagy naftilcsoport, ahol a szubsztituensek lehetnek 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

jelentése klóratom, SO_4 ion, HSO_4 ion, NO_3 ion, HPO_3H ion és PO_4 ion,

amely vegyület a naftiridon antibiotikus hatású 7-(1 α ,5 α ,6 α)-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav lehet.

A fent leírt naftiridon-antibiotikumok antibakteriális hatását leírták az 5,164,402 számú és az 5,229,396 számú, 1992. november 17-én, illetve 1993. július 20-án benyújtott szabadalmi bejelentésekben. Ezeket a leírásokat az alábbiakban referencia-ként adjuk meg. Az említett szabadalmi bejelentéseket a jelen szabadalmi bejelentés csatolt bejelentéseinek tekintjük.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben

R^1H jelentése gyógyszerészetileg elfogadható só, amely sav lehet, R^4SO_3H , R^4PO_3H és YH általános képletű sav a sóképzésben, ahol

R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport vagy naftil-



csoport, ahol a szubsztituens lehet 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

Y jelentése klóratom, SO_4 ion, HSO_4 ion, NO_3 ion, HPO_3H és PO_4 ion,

melynek során a (II) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben

R^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, aril-(1-6 szénatomos)-alkil-csoport vagy hidrogénatom, és

R^3 jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport,

a) ahol

R^3 jelentése aminocsoport,

egy R^1H általános képletű vegyülettel - amelyet a fentiekben megadtunk - reagáltatjuk; vagy

b) amennyiben R^3 jelentése nitrocsoport, redukálószerrel reagáltatjuk, R^1H általános képletű vegyület jelenlétében, ahol az

R^1H általános képletű vegyület a fent megadott.

A találmány tárgya továbbá eljárás a (II) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben

R^3 jelentése aminocsoport, és

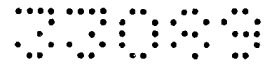
R^2 jelentése a fent megadott,

melynek során a (II) általános képletű vegyületet, ahol

R^3 jelentése nitrocsoport,

redukálószerrel reagáltatjuk, R^1H általános képletű vegyület jelenlétében, ahol

R^1H jelentése a fent megadott.



A találmány tárgya továbbá eljárás a (II) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben R^3 jelentése nitrocsoport, melynek során a (IV) képletű vegyületet a (4a) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol az általános képletben R^2 jelentése a fent megadott, és J jelentése alkalmas hasadó csoport.

A találmány szerinti más eljárások szerint a (IV) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy az (V) általános képletű vegyületet, ahol R jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 6-10 szénatomos arilcsoport, ahol az arilcsoport kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, aminocsoport és trifluor-metil-csoport, egy N-dezalkilező reagenssel reagáltatjuk, előnyösen R jelentése az általános képletben fenilcsoport vagy hidrogénatom.

Az (V) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy a (VI) általános képletű vegyületet, ahol R jelentése a fent megadott, redukálószerrel reagáltatjuk.



A (VI) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy a (VII) általános képletű vegyületet, ahol

R jelentése a fent megadott,

az $X-CH_2-NO_2$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol ez utóbbiban

X jelentése alkalmas hasadó csoport.

A reakciót bázis jelenlétében hajtjuk végre. Előnyösen alkalmazható bázis az 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-csoport.

Más eljárás szerint, a találmánynak megfelelően az (I) általános képletű vegyületet állíthatjuk elő, melynek során

a) a (VII) általános képletű vegyületet egy $X-CH_2-NO_2$ általános képletű vegyülettel, ahol

X jelentése hasadó csoport,

bázis jelenlétében reagáltatjuk, és így a (VI) általános képletű vegyületet nyerjük, majd ezt a vegyületet redukálószerrel reagáltatjuk, és így az (V) általános képletű vegyületet állítjuk elő;

b) az (V) általános képletű vegyületet dezalkilezési reagenssel reagáltatjuk, és így a (IV) általános képletű vegyületet nyerjük;

c) a (IV) általános képletű vegyületet a (4a) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

R^2 jelentése a fent megadott, és

J jelentése alkalmas hasadó csoport,

és így a (II) általános képletű vegyületet nyerjük, ahol

R^3 jelentése nitrocsoport; és

d) a (II) általános képletű vegyületet, ahol R^3 jelentése nitrocsoport, redukálószerrel reagáltatjuk, hidrogén és katalizátor, vagy valamely fém és valamely sav jelenlétében, egy R^1H általános képletű, fent megadott vegyülettel, és így a megfelelő terméket nyerjük;

i) amennyiben a hidrogénezési reakciót valamely R^1H sav jelenlétében - amely a fent megadott - hajtjuk végre, vagy R^1H olyan vegyület jelenlétében végezzük, amely $YH R^4SO_3H$ általános képletű vegyület, ahol

Y és R^4 jelentése a fent megadott,

az (I) általános képletű vegyületet nyerjük; vagy

ii) a (II) általános képletű vegyületet reagáltatjuk, ahol R^3 jelentése aminocsoport,

majd a kapott vegyületet az R^1H általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amely lehet az R^1H redukáló lépésben alkalmazott vegyülettel azonos vagy ettől eltérő, vagy R^4CO_2H általános képletű vegyülettel, ahol

R^4 jelentése a fent megadott,

reagáltatjuk, és így az (I) általános képletű vegyületet nyerjük.

A találmány tárgya továbbá a (IV) általános képletű vegyület.

A találmány tárgya továbbá a (III B) általános képletű vegyület, ahol

R^2 jelentése a fent megadott.

A találmány tárgya továbbá a (IIIA) általános képletű vegyület, ahol

R^2 jelentése a fent megadott.

A leírásban a "halogénatom" elnevezés alatt fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot értünk.

A leírásban az "alkilcsoport" elnevezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportokat értünk, valamint szénhidrogényűrűket; illetve elágazó vagy egyenes szénatomszámú alkilcsoportokkal kapcsolódó szénhidrogén-gyűrűket értünk.

A találmány szerinti eljárást, illetve az eljárásban előállított vegyületeket az alábbi példákban részletesen ismertetjük. Amennyiben ezt másképp nem jelezzük, a reakcióvázlatban és a leírásban az R, R^1H , R^2 , R^3 és X szubsztituensek jelentését a fentiekben meghatározottak szerint adjuk meg.

Az I reakcióvázlatban bemutatjuk az (I) általános képletű naftiridon antibiotikus hatású sók előállítási eljárását, továbbá az előállításban alkalmazott új közbenső termékeket, valamint a fenti közbenső termékek előállítási eljárását.

A reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően, az (1) általános képletű vegyületet egy $X-CH_2NO_2$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol az utóbbiban

X jelentése alkalmas hasadó csoport, mint például klóratom, brómatom,

2009



a reakciót bázis katalizátor jelenlétében végezzük, és így a megfelelő (2) általános képletű vegyületet nyerjük. A reakciót általában inert, poláros aprotikus oldószerben, mint például dimetil-formamidban (DMF), dimetil-szulfoxidban (DMSO) vagy dimetil-acetamidban (DMAC), valamely éter-típusú oldószerben, mint például etil-éterben, glimben, diglimben, dioxánban vagy tetrahidrofuránban (THF), vagy valamely aromás oldószerben, mint például kívánt esetben klórozott benzolban vagy toluolban hajtjuk végre. Előnyösen alkalmazható oldószer a toluol. A reakció hőmérséklete előnyösen körülbelül $-78 - 80^{\circ}\text{C}$, különösen előnyösen körülbelül $0 - -20^{\circ}\text{C}$ közötti. A reakció során előnyösen utoljára a bázist adagoljuk a reakcióelegyhez. Alkalmazható bázisok lehetnek például a karbonátok, mint például a kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát, foszfor-amid bázisok, mint például a 2-tercier-butyl-imino-2-dietil-amino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafoszforin, továbbá amin bázisok, mint például a trietil-amin, guanidin, diizopropil-etil-amin, tetrametil-guanidin, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-én (DBN) és az 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin. Előnyösen alkalmazható bázisok az amin bázisok, különösen előnyösen alkalmazható bázis az 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin.

Ezt követően a (2) általános képletű vegyületet inert, éter-típusú oldószerben redukációs reakcióban reagáltatjuk, és így a megfelelő (3) általános képletű vegyületet nyerjük. Alkalmazható redukálószer például a borán, nátrium-bór-hidrid és a bór-trifluorid-éterát komplexek. A reakcióban a redukció során



inert, éter-típusú oldószereket alkalmazhatunk, amely lehet például glim, diglim, diizopropil-éter, dimetil-szulfid, DMSO, dietil-éter és THF. Előnyösen alkalmazható redukálószer a borán, és előnyösen alkalmazható oldószer a THF vagy a dietil-éter. A redukciót jellemzően körülbelül 25 - 90°C közötti hőmérsékleten végezzük. A reakciót előnyösen körülbelül 25 - 65°C közötti, legelőnyösebben körülbelül 25 - 45°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, tetrahidrofurán oldószerben. Az eljárást leírták az 5,256,791 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben, amelyet referenciaként adunk meg.

A (3) általános képletű vegyületet, amelyben

R jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy 6-10 szénatomos arilcsoport,

a (4) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk úgy, hogy a (3) általános képletű vegyületet

a) amennyiben

R jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport, hidrogénnel vagy alfa-klór-etil-klór-formiáttal reagáltatjuk; vagy

b) amennyiben

R jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, alfa-klór-etil-klór-formiáttal reagáltatjuk.

Amennyiben az általános képletben

R jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport,

az RCH_2 csoport hidrogenolízissel végzett eltávolítását a (3) általános képletű vegyületből általában úgy végezzük, hogy a vegyületet hidrogéngázzal körülbelül 10 - 2000 psi (69×10^3 Pa - $13,8 \times 10^6$ Pa), előnyösen körülbelül 14 - 60 psi ($96,6 \times 10^3$ Pa - 414×10^3 Pa) hidrogénnyomás alkalmazásával redukáljuk valamely nemesfém katalizátor, mint például palládium, platina vagy ródium, vagy ezek sói jelenlétében. Előnyösen alkalmazható katalizátor az aktívszénre felvitt palládium vagy palládium-hidroxid. A reakció hőmérséklete körülbelül 20 - 80°C közötti, előnyösen körülbelül 25°C. Az alkalmazott oldószer általában valamely 1-6 szénatomos alkil-alkohol, előnyösen metanol.

A (4) általános képletű vegyületet az (5) általános képletű vegyületté alakítjuk úgy, hogy a (4a) általános képletű vegyületet, ahol

R^2 jelentése a fenti, és

J jelentése alkalmas hasadó csoport, mint például klóratom vagy brómatom,

reagáltatjuk. Az előnyösen alkalmazható hasadó csoport a klóratom vagy brómatom, a legelőnyösebb hasadó csoport a klóratom.

A reakciót oldószer nélkül, vagy oldószerben hajthatjuk végre. Amennyiben oldószert alkalmazunk, ez a reakció körülményei között inert oldószer legyen. Alkalmas oldószerek lehetnek például az acetonitril, a tetrahidrofurán, etanol, klo-



roform, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, piridin, víz, vagy ezek keverékei.

A reakció hőmérséklete általában körülbelül 20 - 150°C közötti.

A reakciót előnyösen valamely savkötőszer jelenlétében végezzük, amely lehet például szervetlen vagy szerves bázis, mint például alkálifém- vagy alkáli-földfém-karbonát vagy -hidrogén-karbonát, vagy valamely tercier amin, mint például trietil-amin, piridin vagy pikolin.

Az (5) általános képletű vegyületet a (6) általános képletű vegyületté alakítjuk valamely fém és sav segítségével végrehajtott reakció alkalmazásával, ahol a sav lehet R^1H általános képletű anyag, ahol

R^1H jelentése a korábban megadott,

és a reakciót valamely vizes, aprotikus oldószer, mint például acetonitril vagy DMF jelenlétében végezzük. Előnyösen alkalmazott fém a cink. Alkalmas savak lehetnek például a szervetlen savak, mint például a sósav és kénsavak, valamint szerves sav, mint például a szulfonsavak, mint például a metán-szulfonsav, trifluor-metán-szulfonsav és a p-toluol-szulfonsav. Előnyösen alkalmazható savak a metán-szulfonsav és a sósav. A reakciót általában vizes, 1-6 szénatomos alkil-alkohol oldószerben, mint például etanolban, metanolban, 1-propanolban és 2-propanolban hajtjuk végre. Előnyösen etanolt alkalmazunk oldószerként, és a reakció hőmérséklete körülbelül 0 - 80°C közötti, legelőnyösebben körülbelül 25°C.

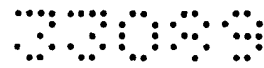


Más eljárás szerint az (5) általános képletű vegyületet a (6) általános képletű vegyületté alakíthatjuk úgy, hogy a kiindulási anyagot Raney-nikkel vagy nemesfém katalizátor jelenlétében hidrogéngázzal reagáltatjuk. Előnyösen alkalmazható katalizátor a Raney-nikkel.

A hidrogénezési reakciót általában vizes oldószerkelegyenben hajtjuk végre. Alkalmos oldószerek lehetnek az 1-6 szénatomos alkil-alkoholok, mint például az etanol, metanol, 1-propanol és a 2-propanol; valamint vízzel elegyedő aprotikus oldószerek, mint például a DMF, THF, dimetil-acetamid, dioxán és az 1-6 szénatomos alkil-éterek. Az alkalmazott hidrogénnyomás körülbelül 14 - 100 psi ($96,6 \times 10^3$ Pa - 690×10^3 Pa) közötti, előnyösen körülbelül 40 - 60 psi (276×10^3 Pa - 414×10^3 Pa) közötti érték. A reakció hőmérséklete általában körülbelül 15 - 80°C közötti, előnyösen körülbelül 20 - 30°C közötti.

A (6) általános képletű vegyületet a (7) általános képletű vegyületté alakítjuk úgy, hogy a kiindulási anyagot az R^1H fent megadott vegyülettel vizes közegben reagáltatjuk.

Más eljárással az (5) általános képletű vegyületet közvetlenül a (7) általános képletű vegyületté alakíthatjuk úgy, hogy a kiindulási anyagot valamely fémmel és valamely R^1H általános képletű savval reagáltatjuk, ahol a sav lehet a fent megadott, és a reakciót vizes közegben végezzük. Előnyösen alkalmazható fém a cink, előnyösen alkalmazható sav a metán-szulfonsav.



A gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós só formákat, ahol a sav az R^4CO_2H vagy az R^1H általános képletű sav lehet, ahol

R^4 és R^1H jelentése a fent megadott,

úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázis formájú (I) általános képletű vegyület oldatát vagy szuszpenzióját körülbelül 1 ekvivalens, gyógyszerészetileg elfogadható savval reagáltatjuk.

A sók izolálása során a szokásos bepárlási és átkristályosítási eljárásokat alkalmazzuk. Alkalmazható savak például az ecetsav, tejsav, borostyánkősav, maleinsav, borkősav, citromsav, glükonsav, aszkorbinsav, benzoésav, metán-szulfonsav, p-toluol-szulfonsav, fahéjsav, fumársav, foszfonsav, sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, szulfaminsav és a szulfonsav.

Az (I) általános képletű, antibakteriális hatású vegyületek, valamint a találmány szerinti eljárásokkal előállítható azabiciklo-naftiridon-karbonsav antibiotikus hatású vegyületek, illetve a találmány szerinti közbenső termékek alkalmazhatók állatok és emberek bakteriális fertőzésének kezelésében. A vegyületek alkalmazhatók széles spektrumú bakteriális fertőzés kezelésére, különösen gram-pozitív bakteriális törzsek esetében.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagukban is adagolhatjuk; azonban általában valamely gyógyszerészeti hordozóanyaggal együtt adagoljuk, amely utóbbit az adagolás útjától függően a szokásos gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően választunk meg. Például a vegyületek adagolhatók orális úton, tablettá

formában. A tabletták formák tartalmazhatnak keményítő vagy laktóz hordozóanyagot, vagy a találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk kapszula formában, önmagukban, vagy valamely hordozóanyaggal keverékben, továbbá adagolhatjuk elixír vagy szuszpenzió formában, amelyek ízesítő- vagy színezőanyagokat is tartalmaznak. Állatok kezelése esetében a vegyületeket előnyösen az állati tápanyagban vagy ivóvízben adagoljuk, körülbelül 5 - 5000 ppm koncentrációban, előnyösen körülbelül 25 - 500 ppm koncentrációban. A találmány szerinti vegyületek továbbá adagolhatók injektálás útján, parenterálisan, például intramuszkuláris, intravénás vagy szubkután úton. Parenterális adagolás esetében a vegyületeket legelőnyösebben steril vizes oldat formájában alkalmazzuk, amely egyéb oldott anyagokat, például az izotóniás oldat előállításához szükséges sókat vagy glükózt is tartalmazhat. Állatok kezelése esetében az (I) általános képletű vegyületeket adagolhatjuk intramuszkuláris vagy szubkután úton, és ebben az esetben dózisuk körülbelül 0,1 - 50 mg/kg/nap, előnyösen körülbelül 0,2 - 10 mg/kg/nap közötti érték, amelyet egyetlen napi dózisban, vagy maximálisan három részre osztott dózisban adagolhatunk.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely az (I) általános képletű vegyület antibakteriálisan hatásos mennyiségét, továbbá gyógyszerészetileg elfogadható hígító- vagy hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületeket embereknek bakteriális fertőzések kezelésére orális vagy parenterális úton adagolhatjuk, és amennyiben orális adagolást alkalmazunk, a dózishatár körülbelül 0,1 - 500 mg/kg/nap, előnyösen 0,5 - 50 mg/kg/nap közötti, az adagolást egyetlen dózisban, vagy maximálisan háromra osztott dózisban végezhetjük. Az intramuszkuláris vagy intravénás adagolás esetében a dózishatár körülbelül 0,1 - 200 mg/kg/nap, előnyösen 0,5 - 50 mg/kg/nap közötti. Az intramuszkuláris lehet egyetlen dózis, vagy maximálisan három részre osztott dózis; az intravénás adagolás pedig egy folyamatos adagolás lehet. Természetesen ezen dózishatárokon változtatásokat hajthatunk végre, a beteg testtömegétől illetve betegségétől függően, valamint az adagolás útjától függően, amelyet a kezelőorvos határoz meg.

A találmány szerinti vegyületek baktériumellenes aktivitását a Steer replikációs technika segítségével állapítottuk meg, amely egy standard in vitro bakteriális tesztvizsgálati eljárás, és leírták az E. Steers és munkatársai, [Antibiotics and Chemotherapy, 9, 307 (1959) közleményben.

A találmány szerinti eljárást és vegyületeket az alábbi példákban részletesen ismertetjük. A példák nem jelentik a találmány tárgykörének korlátozását.



1. példa

(1 α ,5 α ,6 α)-3-Benzil-6-nitro-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexán

Felső keverővel ellátott, 22 l térfogatú edénybe, amely hőmérővel, csepegtető tölcserrel, hűtőfürdővel, kondenzáló hűtővel, gázkivezetővel és nitrogéngáz bevezetővel ellátott, nitrogéngázt vezetünk. Az edényt nitrogéngázzal átöblítjük, majd 500 g (2,67 mól) N-benzil-maleimidet, 12 l toluolt, 751 g, 90 %-os, 4,83 mól) bróm-nitro-metánt és 2020 g porított molekulaszitát adagolunk az edénybe. Az elegyet körülbelül 10 - 15°C közötti hőmérsékleten keverjük. Ezt követően a szuszpenzióhoz 3 óra alatt hozzácsepegtetünk 616 g (5,49 mól) 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidint (DMTHP). A DMTHP adagolása nagy mennyiségű kátrány képződését eredményezi, amelyet a molekulaszita adszorbeál. A reakcióelegyet ezután körülbelül 25°C hőmérsékletre melegítjük, majd 60 - 90 percen át keverjük. Ezt követően a molekulaszitát Büchner tölcseren leszűrjük, majd kétszer 2 l toluollal mossuk. A szűrletet háromszor 750 ml 2 mósavval mossuk. Ezt követően a szűrletet bemérjük egy visszafolyatási hűtővel ellátott, 22 l térfogatú edénybe, és az edénybe ezen túlmenően 50 g Darco (márkanév) KBB anyagot mérünk. A keveréket 60 - 70°C hőmérsékletre melegítjük, majd 1 órán át keverjük. Ezt követően az elegyet körülbelül 25°C hőmérsékletre hűtjük, majd Celite (márkanév) szűrési segédanyaggal előkészített Büchner tölcseren leszűrjük. A leszűrt anyagot kétszer 500 ml toluollal mossuk. Ezután a szénnel derített szűrletet vákuumban 12 l térfogatú gömblombikban, amely felső keverővel, hőmérővel,



vákuumbevezetővel, desztillációs fejjel, kondenzálóval és 22 l-es szedővel ellátott, bepároljuk. A vákuumbepárlás körülbelül 2 - 3 l koncentrátumot eredményez, amikor ezt befejezzük. A koncentrált oldathoz lassan 4 l 2-propanolt adagolunk. Ezt követően az azeotróp vákuumdesztillációt (25°C) folytatjuk, amíg az elegyben toluol már nem található (amelyet körülbelül 10°C hőmérséklet-növekedés jelez). A narancssárga színű, szilárd anyagot üvegszűrőn leszűrjük, majd kétszer 500 ml 2-propanollal mossuk, és végül 40°C hőmérsékleten vákuumban megszáritjuk. A kitermelés 175,38 g (26,7 %).

Op.: 108 - 112°C.

HPLC-analízis az autentikus mintával szemben: 89 - 96 %-os tisztaságot mutat.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , δ): 7,3 (s, 5H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,36 (s, 2H).

2. példa

(1 α ,5 α ,6 α)-6-Nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-hidroklorid

Kondenzálóval, felső keverővel és csepegtető tölcsérrel ellátott háromnyakú, 250 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 115 ml 1,2-diklór-etánt, 25,1 g (115 mmól) (1 α ,5 α ,6 α)-3-benzil-6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt (amelyet az 1. példa szerinti, címbeli vegyületből az 5,256,791 számú, referenciaként megadott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés 2. példájának eljárása szerint állítunk elő). Az oldatot körülbelül 0 - 5°C hőmérsékletre hűtjük, majd 20 perc alatt 25,3 g (177 mmól)



α -klór-etil-klór-formiátot (ACE-Cl) csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet ezután körülbelül 50 - 55°C hőmérsékletre melegítjük, majd körülbelül 2 - 3 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk.

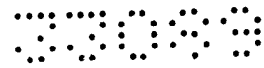
(A reakció befejeződését vékonyréteg-kromatográfiás analízissel igazoljuk.) Ezt követően az oldószert, valamint a felesleg α -klór-etil-klór-formiátot rotációs bepárlás segítségével eltávolítjuk. A kapott fekete maradékot 100 ml metanolban oldjuk, majd az oldatot körülbelül 55 - 60°C hőmérsékletre melegítjük, a melegítést 3 órán át folytatjuk. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékletre hűtjük, majd 18 órán át granuláljuk. A szuszpenziót ezt követően 10 ml (115 mmól) tömény sósavval reagáltatjuk, és a reakcióelegyet 1,5 órán át keverjük. A kapott terméket vákuumszűréssel izoláljuk. A szűrőlepenyt 25 ml kloroformmal mossuk, majd vákuumban megszáritjuk. A kitermelés 9,99 g, 60 mmól (53 %).
Op.: 170 - 180°C (bomlik).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6 , δ): 9,8 (br s, 2H), 4,9 (s, 1H), 3,5 (m, 4H), 2,9 (s, 2H).

3. példa

7-([1 α ,5 α ,6 α]-6-Nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észter

Felső keverővel, kondenzálóval és hőmérővel ellátott háromnyakú, 500 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 190 ml acetónitrilt, 19,07 g (50 mmól) 7-klór-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észtert, 9,88 g



(60 mmól) 2. példa szerinti vegyületet és 15,3 g (151 mmól) trietil-amint. A reakcióelegyet visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre (82°C) melegítjük, majd 6,5 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiás analízissel 3 : 2 etil-acetát : hexán eluens alkalmazásával és UV-detektálással követjük. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékletre hűtjük, majd 115 ml vízzel elegyítjük. A szuszpenziót ezután 1 órán át körülbelül 0 - 5°C közötti hőmérsékleten granuláljuk. A kapott terméket üvegszűrőn leszűrjük, és így fehérszínű, szilárd anyagot kapunk. A kapott terméket 1 : 1 acetonitril : víz (50 ml) eleggyel mossuk. Ezután a terméket 40°C hőmérsékleten vákuumban megszárítjuk. A kitermelés 21,17 g, 44,6 mmól (89,2 %).
Op.: 245 - 250°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ): 8,4 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,1 (s, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,35 (t, 3H).

4. példa

7-([1α,5α,6α]-6-Amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észter

A)

Kondenzálóval, hőmérővel és felső keverővel ellátott háromnyakú, 250 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 10,0 g (21,1 mmól) 3. példa szerinti vegyületet, 50 ml acetonitrilt, 50 ml vizet és 6,9 g (105,5 mmól) cinkport mérünk. A szürke szuszpen-



ziót 25,5 ml (70 %-os, 241 mmól) metán-szulfonsavval elegyítjük. Exoterm reakció történik, és a hőmérséklet 40°C hőmérsékletre emelkedik. A narancssárga színű reakcióelegyet 50 - 55°C hőmérsékletre melegítjük, majd 3 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. (A reakció HPLC-analízis szerint befejeződik.) Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd 100 ml vízzel és 1 g Celite (márkanév) szűrési segédanyaggal elegyítjük. A kapott keveréket 15 percen át keverjük, majd a szuszpenziót Celite szűrési segédanyagon leszűrjük. Egy sötétnarancs színű oldatot nyerünk. Az oldatot 50 %-os, vizes nátrium-hidroxid segítségével 10,1 pH-értékre lúgosítjuk. A kapott narancssárga színű, iszapos elegyet ezután 250 ml diklór-metánnal elegyítjük, majd leszűrjük, és az oldhatatlan anyagot eltávolítjuk. A szerves fázist szárazra pároljuk, és így 2,57 g (27,4 tömeg%) nyersterméket kapunk.

0,55 g nyerstermék-mintát szilikagél oszlopon kromatográfia segítségével tisztítunk. Az elegyet hétszer 50 ml etil-acetáttal, majd tizenhárom alkalommal 50 ml metanollal eluáljuk. Az utolsó öt frakciót egyesítjük, bepároljuk, és így 0,14 g (27,2 % oszlop-visszanyerés) tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk. A teljes termelés 5,73 %. A terméket HPLC-analízis segítségével jellemezzük, autentikus mintával összehasonlítva.

FAB MS-spektrum $[M+H]^+ = 445$.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , δ): 8,35 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 3,6 (br s, 2H), 3,5 (br s, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,57 (s, 2H), 1,51 (s, 2H), 1,39 (t, 3H).



B.

600 ml térfogatú Par (márkanév) edénybe, amelyet a Peteric Ltd. Pressflow (márkanév) gáz-szabályozóval (Model 1502) látunk el, 2,04 g (4,3 mmól) 3. példa szerinti vegyületet, 1,44 g nedves tömegű Raney-nikkelt [A-4000, Activated Metals and Chemicals Inc., Sevierville, TN], 70 ml N,N-dimetil-formamidot és 20 ml vizet mérünk. A reaktort lezárjuk, majd kétszer 35 psi (241×10^3 Pa) nitrogénnel átöblítjük, és ezután 50 psi (345 Pa) hidrogénnel megtöltjük. Ezután a reakcióedényt 45 percen át körülbelül 40 - 45°C hőmérsékletre melegítjük. Ebben az időpontban a nyomást körülbelül 57 psi (393×10^3 Pa) értékre növeljük, és az elegyet 24 órán át ilyen körülmények között tartjuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd az edényt nitrogéngázzal átöblítjük, és a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfia segítségével 89 CHCl_3 : 10 metanol : 1 NH_4OH eluens alkalmazásával analizáljuk. A katalizátort Celite szűrési segédanyagon leszűrjük, majd a szűrőanyagot 25 ml vízzel mossuk. Ezt követően a szűrlethez 40 ml vizet adunk, majd ezt 100 ml etil-acetát adagokkal háromszor extraháljuk. Az etil-acetátos oldatokat egyesítjük, majd 100 ml térfogatra bepároljuk, és ezt követően 100 ml vízzel extraháljuk abból a célból, hogy a maradék DMF-mennyiséget eltávolítsuk. Ezután az etil-acetátos oldatot rotációs bepárlón szárazra pároljuk. A nyers kitermelés 1,36 g (71,1 %). A HPLC-analízis szerinti tisztaság 76,5 %. A tisztasági hozam 54 %. A terméket HPLC-analízis segítségével



autentikus mintával szemben jellemezzük. Az $^1\text{H-NMR}$ -spektrum adatai megegyeznek a fenti A. eljárásban nyert termékkel.

C.

A B. eljárás szerinti folyamatot ismételjük meg, azzal az eltéréssel, hogy 10,0 g (21,1 mmól) 3. példa szerinti vegyületet, 4,3 g nedves tömegű Raney-nikkelt, 180 ml tetrahidrofuránt és 40 ml vizet alkalmazunk. A reaktort lezárjuk, majd kétszer nitrogénnel 35 psi nyomáson (241×10^3 Pa) átöblítjük. Ezután a reaktort 50 psi nyomású (345×10^3 Pa) hidrogénnel megtöltjük, majd 2,5 órán át $25 - 29^\circ\text{C}$ hőmérsékleten keverjük (amíg a hidrogénfelvétel megszűnik). A reaktort ezután nitrogénnel átöblítjük, majd a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfia segítségével 89 CHCl_3 : 10 metanol : 1 NH_4OH eluens alkalmazásával analizáljuk. A katalizátort Celite szűrési segédanyagon leszűrjük. A szűrőlepenyt kétszer 20 ml tetrahidrofuránnal mossuk. Ezután a tetrahidrofuránt rotációs bepárlón elpárologtatjuk, és így halványsárga szuszpenziót nyerünk. A szuszpenzióhoz 25 ml etanolt adagolunk, majd az anyagot 30 percen át körülbelül $20 - 25^\circ\text{C}$ hőmérsékleten granuláljuk. Ezt követően a terméket Büchner-tölcséren leszűrjük. A kitermelés 7,56 g (80,6 %). A HPLC-analízis szerinti tisztaság 97,1 %. A tisztasági hozam 78,3 %. A terméket HPLC-analízis segítségével autentikus mintával szemben analizáljuk. Az $^1\text{H-NMR}$ -spektrum adatai megegyeznek az A. eljárásban nyert termék adataival. Egy második,

0,7 g (7,5 tömeg% hozam) terméket is kinyerhetünk, azonban ennek tisztasága $^1\text{H-NMR}$ -spektrum szerint alacsonyabb.

5. példa

7-([1 α ,5 α ,6 α]-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-metán-szulfonsav

A)

Kondenzálóval, hőmérővel és felső keverővel ellátott háromnyakú, 200 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 1,54 g (3,46 mmól) 4. példa szerinti vegyületet és 25 ml vizet. A fehér szuszpenziót 5,25 ml (38,4 mmól, 70 %-os, vizes) metán-szulfonsavval reagáltatjuk. Az elegyet körülbelül 45 - 50°C hőmérsékletre melegítjük. A kiindulási anyag lassan feloldódik, és ezt követően az elegyet 18 órán át keverjük (VRK-analízis szerint a reakció befejeződik). Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, majd a terméket vákuumszűréssel leszűrjük. A kitermelés 1,48 g (83,5 %). HPLC-analízis szerint a %-os tisztaság autentikus mintával szemben 96,1 %.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6 , δ): 8,85 (s, 1H), 8,17 (br m, 2H),
8,11 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,37 (m, 1H),
3,67 (br s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,37 (s, 4H), 2,08
(s, 2H).



B.

Kondenzálóval, felső keverővel és csepegtető tölcsérrel ellátott háromnyakú, 100 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 1,01 g (2,13 mmól) 3. példa szerinti vegyületet, 0,70 g (10,7 mmól) cinkport, 20 ml acetonitrilt és 20 ml vizet. A szürke szuszpenziót körülbelül 50°C hőmérsékletre melegítjük, majd 5 ml 70 %-os, vizes metán-szulfonsav-oldatot (3,3 g, 24 mmól) adagolunk hozzá. A reakció előrehaladását időszakonként HPLC-analízis segítségével ellenőrizzük, és ez 23 órán belül befejeződik. Ezt követően a reakcióelegyet körülbelül 80 - 85°C hőmérsékletre melegítjük, majd további 2,6 g (19 mmól) 70 %-os, vizes metán-szulfonsavat adagolunk hozzá, hogy az észter hidrolízisét befejezzük (HPLC-analízis szerint). A reakcióelegyet ezt követően szobahőmérsékletre hűtjük, majd 250 ml vízzel elegyítjük, és így barna szuszpenziót nyerünk. A szuszpenziót leszűrjük, majd a szűrlethez 500 ml vizet adagolunk. A kapott oldatot rotációs bepárlón bepároljuk, és az acetonitrilt eltávolítjuk. Ezután a koncentrált elegyhez 50 ml 2-propanolt adagolunk, majd az elegyet szárazra pároljuk. A kapott maradékhoz 50 ml vizet és 50 ml acetont adunk, így barna szuszpenziót nyerünk. A szuszpenziót leszűrjük, és az oldhatatlan anyagot eltávolítjuk. A szűrletet 0 - körülbelül 5°C hőmérsékletre hűtjük, és így a terméket kristályosítjuk. 105 mg (10,5 % ki-termelés) sárgaszínű, kristályos, cím szerinti vegyületet kapunk.



HPLC-analízis (20 % CH₃CN : 80 % pH 2, 50 mmól H₃PO₄; 270 nm, 1,00 ml/perc; Zorbax (márkanév) RX C₁₈ 5 μ, 4,6 mm x 15 cm) szerint standard mintával összehasonlítva a cím szerinti vegyület szerkezetét azonosítjuk. Autentikus mintával összehasonlítva a HPLC-analízis azt mutatja, hogy a nyert termék a cím szerinti vegyület. A termék ¹H-NMR-spektrum adatai igazolják, hogy ennek szerkezete megegyezik az A. eljárásban nyert termék szerkezetével.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol

R^1H jelentése gyógyszerészetileg elfogadható sav, amely lehet R^4SO_3H , R^4PO_3H és YH általános képletű sav, ahol R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport vagy naftilcsoport, ahol a szubsztituens lehet 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

jelentése klóratom, SO_4 ion, HSO_4 ion, NO_3 ion, HPO_3H ion és PO_4 ion,

azzal j e l l e m e z v e, hogy a (II) általános képletű vegyületet, ahol

R^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, aril-(1-6 szénatomos)-alkil-csoport vagy hidrogénatom, és

R^3 jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport;

a) amennyiben

R^3 jelentése aminocsoport,

egy R^1H általános képletű vegyülettel - ahol

R^1H a fentiekben megadott -

reagáltatjuk; vagy



b) amennyiben

R^3 jelentése nitrocsoport,

redukálószerrel reagáltatjuk az R^1H általános képletű vegyület,
ahol

R^1H jelentése a fent megadott,
jelenlétében.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol a (II)
általános képletű vegyületet, ahol

R^2 jelentése a fent megadott, és

R^3 jelentése aminocsoport,

úgy állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületet, ahol

R^3 jelentése nitrocsoport,

valamely redukálószerrel reagáltatjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
hogy a redukálószer hidrogéngáz.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
hogy a redukálószer valamely fém és valamely R^1H általános
képletű sav, ahol

R^1H jelentése a fent megadott,
keveréke.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
hogy az alkalmazott fém cink, és az alkalmazott sav lehet sósav
vagy metán-szulfonsav.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott sav metán-szulfonsav.

7. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyületet, ahol R^3 jelentése nitrocsoport, úgy állítjuk elő, hogy a (IV) általános képletű vegyületet a (4a) általános képletű vegyülettel, ahol R^2 jelentése a fent megadott, és J jelentése hasadó csoport, reagáltatjuk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy J jelentése klóratom vagy brómatom.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy J jelentése klóratom.

10. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót savkötőszer jelenlétében végezzük.

11. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IV) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy az (V) általános képletű vegyületet, ahol



R jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 6-10 szénatomos arilcsoport, ahol az arilcsoport szubsztituált lehet, és egy vagy több szubsztituenszt tartalmazhat, amely szubsztituensek lehetnek halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, aminocsoport vagy trifluor-metil-csoport;

valamely N-dealkilező reagenssel reagáltatjuk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

R jelentése benzilcsoport.

13. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

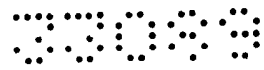
R jelentése metilcsoport.

14. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy α -klór-etil-klór-formiát dealkilező reagenst alkalmazunk, amennyiben az általános képletben

R jelentése benzilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

vagy hidrogént alkalmazunk, amennyiben az általános képletben

R jelentése benzilcsoport.



15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

R jelentése benzilcsoport,

és dealkilező reagensként α -klór-etil-klór-formiátot alkalmazunk.

16. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a (VI) általános képletű vegyületet redukálószerrel reagáltatjuk.

17. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (VI) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a (VII) általános képletű vegyületet, ahol

R jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 6-10 szénatomos arilcsoport, ahol az arilcsoport szubsztituált lehet, és kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, aminocsoport vagy trifluor-metil-csoport;

az $X-CH_2-NO_2$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

X jelentése hasadó csoport,

és a reakciót 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin jelenlétében végezzük.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

R jelentése benzilcsoport.

19. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

R jelentése metilcsoport.

20. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

X jelentése klóratom vagy brómatom.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

X jelentése brómatom.

22. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót körülbelül -78°C - 80°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

23. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót benzol, toluol, dimetil-formamid vagy tetrahydrofurán oldószerben végezzük.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként toluolt alkalmazunk.



25. Eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy az alábbi reakciólépéseket hajtjuk végre:

a) a (VII) általános képletű vegyületet egy $X-CH_2-NO_2$ általános képletű vegyülettel, ahol

X jelentése hasadó csoport,

bázis jelenlétében reagáltatjuk, és így a (VI) általános képletű vegyületet nyerjük, majd a kapott (VI) általános képletű vegyületet redukálószerrel reagáltatjuk, és így az (V) általános képletű vegyületet állítjuk elő;

b) az (V) általános képletű vegyületet dezalkilezési reagenssel reagáltatjuk, és így a (IV) általános képletű vegyületet állítjuk elő;

c) a (IV) általános képletű vegyületet a (4a) általános képletű vegyülettel, ahol

R^2 jelentése a fent megadott, és

J jelentése hasadó csoport,

bázis jelenlétében reagáltatjuk, és így a (II) általános képletű vegyületet állítjuk elő, ahol

R^3 jelentése nitrocsoport; és

d) a (II) általános képletű vegyületet, ahol

R^3 jelentése nitrocsoport,



redukálószerrel reagáltatjuk, amely lehet hidrogéngáz, katalizátor jelenlétében, vagy valamely fém és valamely sav jelenlétében, amely sav egy R^1H általános képletű, fent megadott sav lehet, és így

i) amennyiben a hidrogénezési reakciót valamely R^1H sav jelenlétében - amely a fent megadott - hajtjuk végre, vagy R^1H olyan vegyület jelenlétében végezzük, amely $YH R^4SO_3H$ általános képletű vegyület, ahol

Y és R^4 jelentése a fent megadott,

az (I) általános képletű vegyületet állítjuk elő; vagy

ii) a (II) általános képletű vegyületet reagáltatjuk, ahol R^3 jelentése aminocsoport,

majd a kapott vegyületet az R^1H általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amely lehet az R^1H redukáló lépésben alkalmazott vegyülettel azonos vagy ettől eltérő, vagy R^4CO_2H általános képletű vegyülettel, ahol

R^4 jelentése a fent megadott,

reagáltatjuk, és így az (I) általános képletű vegyületet állítjuk elő.

26. A 24. igénypont a) lépése szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidint alkalmazunk.

27. A 24. igénypont b) lépése szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy amennyiben

R jelentése benzilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

dealkilező reagensként α -klór-etil-klór-formiátot alkalmazunk; és amennyiben

R jelentése benzilcsoport,

dealkilező reagensként hidrogéngázt alkalmazunk.

28. A 24. igénypont d) lépése szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy savként alkán-szulfonsavat alkalmazunk.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy savként metán-szulfonsavat alkalmazunk.

30. A 28. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy fémként cinket alkalmazunk.

31. A (IV) képletű vegyület.

32. A (IIIB) általános képletű vegyület, ahol R^2 jelentése a fent megadott.

33. A (IIIA) általános képletű vegyület, ahol R^2 jelentése a fent megadott.

34. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy redukálószerként

- a) valamely fém és valamely R^1H általános képletű sav elegyét, amely a fent megadott lehet, alkalmazzuk; vagy
- b) hidrogén és Raney-nikkel katalizátor elegyét alkalmazzuk.

35. A 24. igénypont d),ii) lépése szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy redukálószerként

- a) valamely fém és valamely R^1H általános képletű sav elegyét, amely a fent megadott lehet, alkalmazzuk; vagy
- b) hidrogén és Raney-nikkel katalizátor elegyét alkalmazzuk.

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Tel: 34-24-950, Fax: 34-24-323

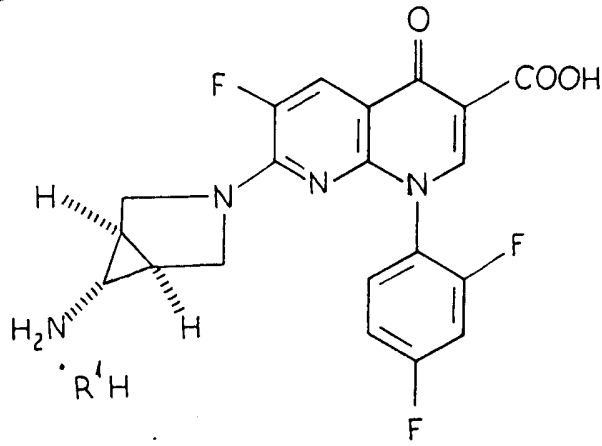
[Handwritten signature]
[Handwritten text: 2. lépés van]

1957/96

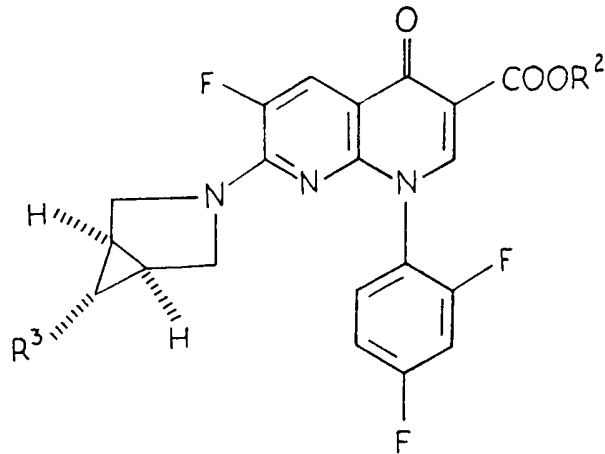
33089

FÖZTÉNYELI
FELDANI

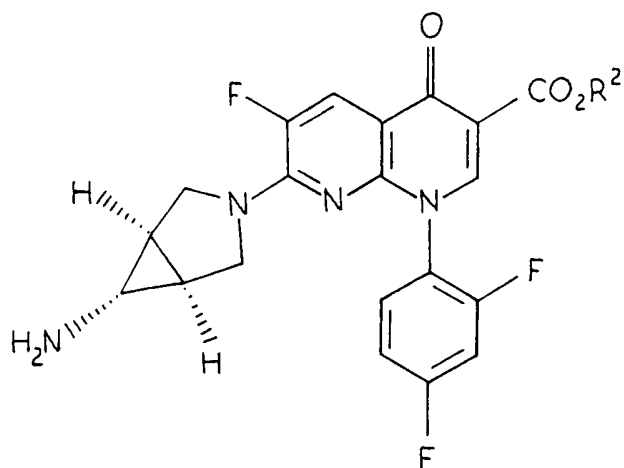
3/1



(I)

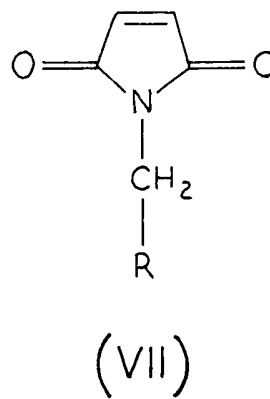
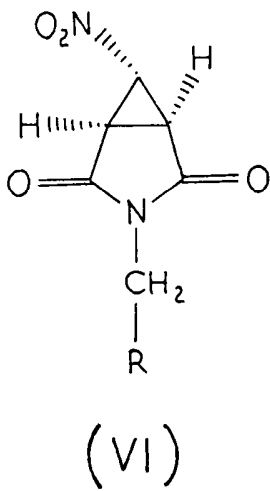
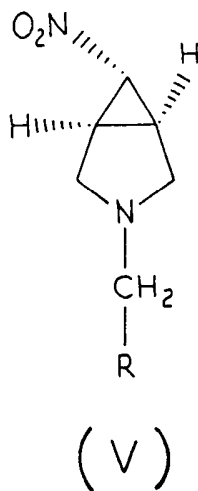
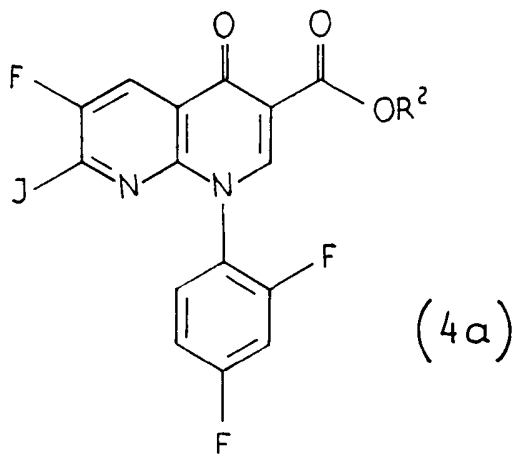
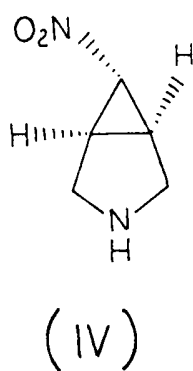
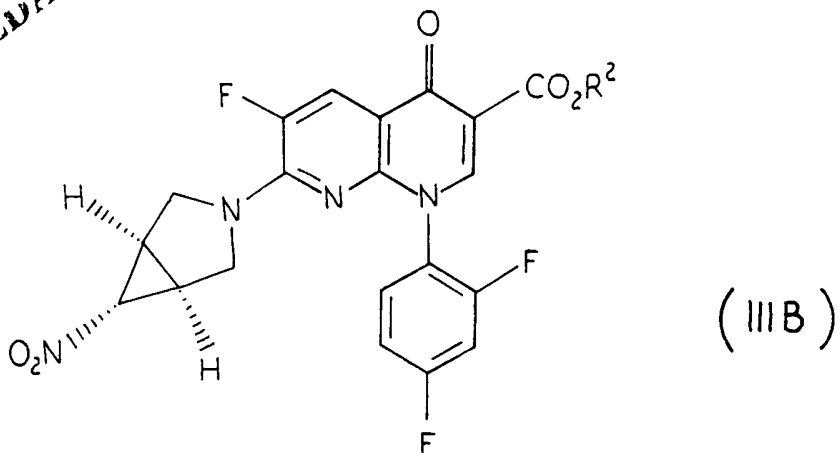


(II)

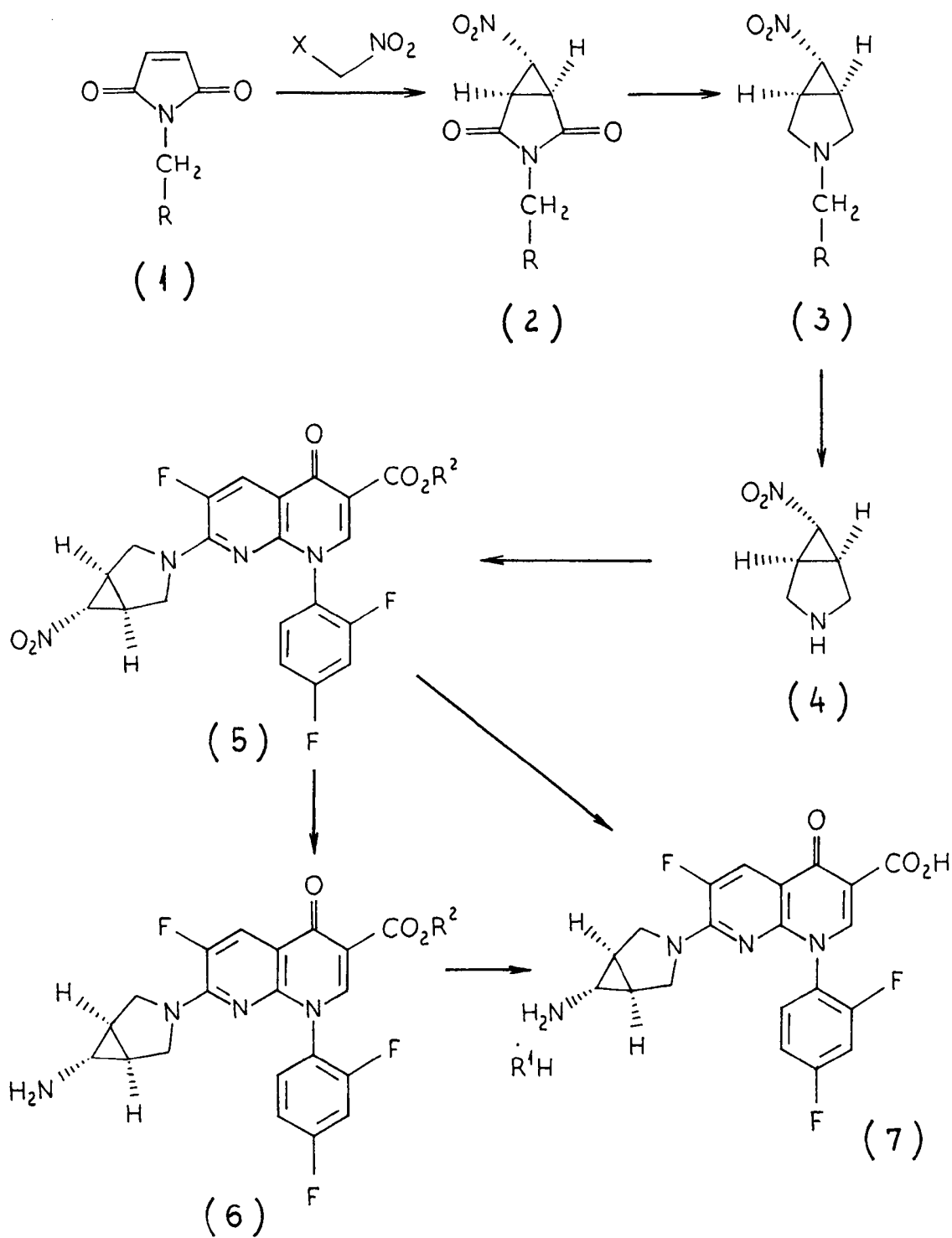


(III A)

FÖZTÉNYI
FELDANI



I. Reakcióvázlat



ifj. Szentpéteri Ádám

szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmiroda tagja
1133 Budapest, Andrássy út 113.
Tel: 4950, Fax: 34-24-323