

3700/95

8000

68543

Piridol - piridol - nátrium-só, intermediár, gyógyszer
előállítására és gyógykezelésre.

HETEROCIKLUSOS AMIDOK

ZENECA LIMITED, London, Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1993. 07. 01.

Elsőbbsége: 1992. 07. 02. (9214053.2), GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/01380

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/01455

K i v o n a t

A találmány (I) általános képletű új heterociklusos amidokra vonatkozik - a képletben

R^0 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent,

R^1 hidrogénatomot, $-NR_eR_f$ általános képletű csoportot vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenacil-, aril-, acetil- vagy heteroaril-csoportot jelent, és

R^2 hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy B-Y- általános képletű csoportot jelent, amely utóbbiban

Y vegyértékkötést vagy metilén-, etilén- vagy transz-vinilén-csoportot jelent, és

B adott esetben szubsztituált aril- vagy heteroaril-csoportot képvisel.

Ezek a vegyületek HLE-inhibitor hatással rendelkeznek, és a gyógyászatban használhatók fel.

158/961

I képlet



3700/94

1. KÖZLELMÉNY

68543

Képvisező: Dr.Jalsovsky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr.Tóth-Urbán László ügyvéd

u no. : 007K 5/06

A 6112 37/64

158/961

Piridox-pirimidin - heteronukleotid, intermediereként, előfordul
 az állati szervezetben és anyagcseréjében is.
HETEROCIKLUSOS ANIDOK

~~HETEROCIKLUSOS AMIDOK~~

ZENECA LIMITED, London, Nagy-Britannia

Ref: 1416

EDWARDS Philip Duke, Claymont, Delaware.

WOLANIN Donald John, Orange, Connecticut.

Amerikai Egyesült Államok.

WARNER Peter, Macclesfield, Cheshire.

Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1993. 07. 01.

Klassifikáció: 1992. 07. 02. (9214053.2)

Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/01380

A nemzetközi közszététel száma: WO 94/01455

A találmány heterociklusos amidekra, közelebbről piri-
do[3,4-d]pirimidin-7-il-acetamidekra vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek gátolják a humán leukocita elasztáz

(HLE, más néven humán neutrofil elasztáz /HNE/) aktivitását, ennek megfelelően minden olyan területen alkalmazhatók, ahol a HLE aktivitásának gátlására van szükség. A találmány szerinti vegyületek például farmakológiai vizsgálatok, diagnosztikai vizsgálatok és hasonló vizsgálatok céljaira használhatók fel, ezen túlmenően emlőjük olyan megbetegedéseinek és rendellenességeinek kezelésére alkalmaznak, amelyekben a HLE szerepet játszik. Ismert például, hogy a HLE szerepet játszik az akut légzőszervi vészhelyzet szindróma (ARDS), a reumás arthritis, az érelmeszesedés, a tüdő-emphysema és más gyulladásos megbetegedések, köztük a fokozott és rendellenes légúti szekrécióval járó légúti gyulladásos megbetegedések (így a krónikus bronchitis és a elasztáz fibrózis) kórfolyamatában. A HLE olyan érrendszeri betegségek és hasonló állapotok kórfolyamatában is szerepet játszik, amelyekben neutrofilek vesznek részt, vagy amelyek a neutrofileket érintik. Ilyen megbetegedések, illetve rendellenes állapotok például a következők: szívizom-
-iszkémiával és hasonló rendellenességekkel kapcsolatos reper-
fúziós sérülések, koszorúér-megbetegedések (így angina és in-
farktus), agyér-iszkémia (így transziens iszkémia roham és
gutaütés), a perifériás érrendszer elzáródására visszavezet-
hető rendellenességek (így claudication intermittens és kri-
tikus végtag-iszkémia), vénás elégtelenségek (így vénás magas
vérnyomás, esemény visszértágulat és vénás fekélyesedés), to-
vábbá a reperfüzió romlásával járó állapotok (így rekonstitu-
tív érszűkület, trombolízis és érplasztika utáni állapotok).

A találmány továbbá a fenti heterociklusos anidok szintézisében felhasználható közbenső termékekre vonatkozik. A találmány tárgya ezen túlmenően eljárás a fenti heterocik-
lusos anidok előállítására. Végül a találmány tárgyát képezik

a heterociklusos amidokat tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint a heterociklusos amidok felhasználása.

As ICI Americas Inc. (jelenlegi nevén: Zeneca Inc.) 1990. március 20-1 4 910 190 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalma HLE inhibitor hatással rendelkező peptidjellegű trifluor-metán-eszármazékokat ismertet.

Vizsgálataink során meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy egyes szubsztituált 2-(2,4,8-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-yl)-N-(3,3,3-trifluor-1-alkil-2-oxo-propil)-acetamidok gátolják a HLE aktivitását.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, valamint a bázikus és savas (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag alkalmazható sóira vonatkozik - a képletben

R^0 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^1 hidrogénatomot vagy $-NR_2R_3$ általános képletű csoportot jelent, vagy

R^1 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenacil-, aril-, acetonil- vagy heteroaril-csoportot jelent, amelyek bármelyikéhez adott esetben szubsztituensként egy vagy több hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos acil-oxi-, $-COOR_4$, $-CONR_5R_6$, $-COO(CH_2)_2NR_7R_8$, ciano-, $-SO_2R^5$, $-CONR_4SO_2R^5$, $-NR_9R_{10}$, $-NR_5COR^6$, $-NR_4CONR_1R_3$, $-NR_4SO_2R^3$, $-SO_2NR_1R_2$, $-SO_2NR_4CONR^4$, $-P(O)(OR_2)_2$, aril- és/vagy heteroaril-csoport kapcsolódhat, mellette az R^1 csoport helyén álló vagy ahhoz szubsztituensként kapcsolódó aril- és heteroaril-csoportok bármelyikéhez adott esetben egy vagy több halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy trifluor-metil-szubsztituens kapcsolódhat;

és a felsorolt képletekben

R_A-R_B jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, benzilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

az $-NR_1R_2$, $-NR_1R_3$, $-NR_1R_4$ és $-NR_1R_5$ csoportok egymástól függetlenül gyűrűs csoportot, éspedig 1-pirrolidinil-, piperidine- vagy morfolinocsoportot vagy a 4-es helyzetben adott esetben 1-4 szénatomos alkil- vagy halogén-szubsztituenset hordozó 1-piperazinil-csoportot jelentenek, vagy

az $-NR_1R_2$ csoport gyűrűs csoportot, éspedig 2-pirrolidinon-1-il-, szukcinimido-, oxazolidin-2-on-3-il-, 2-benzoxazolinon-3-il-, ftálimido- vagy cisz-hexahidroftálimido-csoportot jelent, és

R^3-R^6 jelentése egymástól függetlenül trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoport, ahol az aril- és heteroaril-csoportokhoz adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogén- és/vagy trifluor-metil-szubsztituens kapcsolódhat, és

R^2 hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy B-Y általános képletű csoportot jelent, amely utóbbiban

Y vegyértékkötést vagy metilén-, etilén- vagy transz-vinilén-csoportot jelent, és

B aril- vagy heteroaril-csoportot jelent, amelyekhez adott esetben aril- vagy heteroaril-szubsztituens kapcsolódhat, és a B helyén álló, illetve az ahhoz szubsztituensként kapcsolódó aril- és heteroaril-csoportok bármelyikéhez adott esetben egy vagy több halogén-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, ciano-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, rövidszénláncú acil-oxi-, $-SO_2R_0$, $-COOR_0$ és/vagy $-CONR_1R_2$ szubsztituens

kapcsolódhat, ahol a felsorolt csoportokban

R_1-R_n egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és

R_0 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

azzal a feltétellel, hogy egy alifás szénatom nem kapcsolódhat egynél több nitrogén- vagy oxigénatomhoz, kivéve, ha az adott szénatom egy gyűrűs ketál része, vagy ha a nitrogénatomhoz karbonilcsoport kapcsolódik.

Amennyiben más nem közlünk, a leírásban használt általános megjelöléseket a következőképpen értelmezzük:

A "halogénatom" megjelölésen fluor-, klór-, bróm- és jódatomot értünk. Az "alkilcsoport", "alkoxycsoport" és hasonló megjelöléseken az egyenes és elágazó láncú csoportokat egyaránt értjük; az egyedi csoportok megnevezésekor azonban külön utalunk az esetleges láncelágazásokra (így például a "propilcsoport" megjelölés csak az egyenesláncú, az "izopropilcsoport" megjelölés csak az elágazó láncú izomert jelöli). A "rövidszénláncú acil-oxi-csoport" megjelölésen legfeljebb körülbelül 5 szénatomot tartalmazó csoportokat értünk. Az "axil-csoport" megjelölésen fenilcsoportot vagy olyan, körülbelül 9-10 szénatomot tartalmazó, orto-kondenzált biciklusos karbo-ciklusos csoportot értünk, amelyben legalább az egyik gyűrű aromás. A "heteroaxil-csoport" megjelölésen a molekula további részeihez gyűrűtag-szénatomon keresztül kapcsolódó, 5-6 tagú, 1-4 oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó monociklusos aromás gyűrűt, ezen gyűrűs csoportok körülbelül 8-10 tagú orto-kondenzált biciklusos származékait (így a benz-származékokat vagy a propilén-, trimetilén- vagy tetrametilén-csoportból alkotott kondenzált gyűrűt tartalmazó származékokat), valamint azok stabil L-oxidjait értjük.

As (I) általános képletben csillaggal jelölt szénatom aszimmetrikusan szubsztituált; ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív izomerek és racém módosulatok formájában létezhetnek és különíthetők el. A további aszimmetriacentrumot is tartalmazó (I) általános képletű vegyületek diasztereoizomerek elegyeiként vagy egyedi diasztereoizomerekként képződhetnek és különíthetők el. Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges diasztereoizomerjére és azok elegyeire, valamint összes lehetséges egyedi enantiomerjére és azok elegyeire egyaránt kiterjed. Az R^0 helyén isopropilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek alanil-trifluor-metán-származékoknak is tekinthetők. A csillaggal megjelölt aszimmetriacentrum vonatkozásában (S)-konfigurációjú (I) általános képletű vegyületek - ami az L-alanil-konfigurációnak felel meg - rendszerint hatásosabbak a megfelelő (R)-izomereknél. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen legalább 95, 98 vagy 99 tömeg % (S)-izomert tartalmazó formában használjuk fel. Figyelembe véve azonban, hogy a csillaggal megjelölt szénatomon (S)- és (R)-konfigurációjú (I) általános képletű vegyületeket epimerizációval egyszerűen átalakíthatjuk egymásba, esetenként előnyös lehet az (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő (S)- és (R)-izomerek elegyei formájában felhasználni.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az R^0 , R^1 , illetve R^2 csoport nem tartalmaz, illetve nem épít be a molekulába újabb aszimmetriacentrumot.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű trifluor-metil-ketonok szolvátok (így hidrátok) formájában is létezhetnek. Az (I) általános képlet a megfelelő

szolvátokat is magában foglalja.

Egyes esetekben az (I) általános képletű vegyületek polimorf módosulatok formájában létezhetnek. Az (I) általános képletű vegyületek a fent említett keton-szolvátokon kívül más szolvátokat is képezhetnek. Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselői egynél több tautomer módosulat formájában létezhetnek. Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek összes olyan racemátjára, optikailag aktív formájára, polimorf módosulatára, tautomer módosulatára, szolvátjára, valamint azok tetszőleges arányú elegyeire kiterjed, amelyek HLE inhibitor hatással rendelkeznek. Az optikailag aktív vegyületeket ismert módon - például a racemátok rezolválásával vagy optikailag aktív kiindulási anyagok felhasználásával - állíthatjuk elő. Az egyes izomerek, illetve módosulatok HLE inhibitor hatását ismert módon (például a későbbiekben közlendő farmakológiai módszerekkel) határozhatjuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületek egyes speciális csoportjaira, illetve az (I) általános képletben szereplő egyes szimbólumok és szubsztituensek jelentésére az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákat soroljuk fel:

Az (I) általános képletű vegyületek speciális csoportját képezik azok a származékok, amelyekben

R^1 hidrogénatomot jelent;

vagy amelyekben

R^1 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenacil-, aril- vagy heteroaril-csoportot jelent, amelyek bármelyikéhez adott esetben szubsztituensként egy vagy több hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos acil-oxi-, $-COCH_3$, $-C(=O)R_1R_2$, $-COO(CH_2)_2NR_1R_2$, ciano-,

$-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}_1\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{NR}_2\text{COR}^6$, $-\text{NR}_2\text{COOR}^6$, $-\text{NR}_1\text{CONR}_1\text{R}_3$,
 $-\text{NR}_1\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{COR}^4$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_2)_2$, aril-
 és/vagy heteroaril-csoport kapcsolódhat, minellett az R^1
 csoport helyén álló vagy ahhoz szubsztituensként kapcsoló-
 dó aril- és heteroaril-csoportok bármelyikéhez adott eset-
 ben egy vagy több halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-,
 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy trifluor-metil-szubsztituens
 kapcsolódhat,

és R^0 és R^2 jelentése a fenti.

R^0 például etil- vagy izopropilcsoportot jelenthet.

As 1-4 szénatomos alkilcsoport például metil-, etil-,
 propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butil-cso-
 port lehet. As 1-6 szénatomos alkilcsoport például metil-,
 etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-,
 pentil-, 3-metil-butil-, 1-etil-propil-, hexil- vagy 4-metil-
 -pentil-csoport lehet. A 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport pél-
 dával ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport lehet.
 As arilcsoport például fenil-, indenil-, naftil- vagy 4-halo-
 gén-fenil-csoport lehet. A heteroaril-csoport például furil-,
 imidaszolid-, tetraszolid-, piridil-, N-oxi-piridil-, tienil-,
 pirimidinil-, N-oxi-pirimidinil-, indolil-, kinolinil- vagy
 N-oxi-kinolinil-csoport lehet. A rövidszénláncú acil-oxi-cso-
 port például acetoxycsoport lehet. As 1-4 szénatomos alkoxi-
 csoport például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy
 terc-butoxi-csoport lehet. A halogénatom például bróm-, klór-
 vagy fluoratom lehet.

R_a , R_d , R_g , R_h , R_k és R_n egymástól függetlenül pél-
 dával hidrogénatomot, metilcsoportot vagy etilcsoportot jelent-
 het. R_b , R_c , R_e , R_f , R_i , R_j , R_l és R_m egymástól függetlenül
 például metil-, etil- vagy izopropilcsoportot jelenthet, vagy

az $-NR_1R_2$, $-NR_1R_2$, $-NR_1R_2$ és $-NR_1R_2$ csoport egymástól függetlenül morfolino-, 1-pirrolidinil-, piperidino- vagy 1-piperazinil-csoport lehet. Az R^3-R^6 szubsztituens egymástól függetlenül metil-, etil-, isopropil- vagy fenilcsoportot jelenthet.

R^1 például 1-naftil-metil-, 2-(1-naftil)-etil-, fenetil-, α,α -dimetil-fenetil-, metil-, (benszil-oxi-karbonil)-metil- vagy 4-metoxi-benszil-csoportot jelenthet.

R^2 például hidrogénatom vagy fenilcsoport lehet.

R^0 közelebbről például isopropilcsoportot jelenthet.

R^1 jelentése közelebbről például 1-naftil-metil-, 2-(1-naftil)-etil-, α,α -dimetil-fenetil- vagy (benszil-oxi-karbonil)-metil-csoport lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek további speciális csoportját képezik azok a származékok, amelyekben R^0 jelentése a fenti, R^1 1-naftil-metil-, 2-(1-naftil)-etil-, α,α -dimetil-fenetil- vagy (benszil-oxi-karbonil)-metil-csoportot jelent, és R^2 hidrogénatomot képvisel.

Az (I) általános képletű vegyületek egy újabb speciális csoportját képezik azok a származékok, amelyekben R^0 jelentése a fenti, R^1 1-naftil-metil-, 2-(1-naftil)-etil-, α,α -dimetil-fenetil- vagy (benszil-oxi-karbonil)-metil-csoportot jelent, és R^2 adott esetben egy vagy két halogén-, trifluor-metil-, metil-, hidroxil-, metoxi-, tere-butoxi-, metoxi-karbonil- és/vagy karboxil-szubsztituenset hordozó fenilcsoportot (előnyösen szubsztituálatlan fenilcsoportot) képvisel.

Az (I) általános képletű vegyületek egyes speciális képviselőit a példákban soroljuk fel.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati-lag alkalmazható sói gyógyászati-lag elfogadható kationt eszaltató bázisokkal képezett sók, például alkálifém-sók (első-

sorban lítium-, nátrium- és káliumsók), alkáliföldfémek (elsősorban kalcium- és magnéziumsók), alumíniumsók, ammóniumsók, valamint megfelelő szerves bázisokkal, így trietil-ammóniummal, morfolinnal, piperidinnel és trietanol-ammóniummal képezett sók lehetnek. A bázikus (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói gyógyászatilag elfogadható aniont szolgáltató savakkal, például erős savakkal (így ecetsavval, kénsavval vagy foszforsavval) képezett savaddíciós sók lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületeket például a rokon-szerkezetű heterociklusos és peptidjellegű vegyületek előállítására alkalmas, önmagukban ismert kémiai módszerekkel állíthatjuk elő. Ezeket az eljárásokat, valamint az (I) általános képletű vegyületek előállításában felhasználható közbenso termékeket a következőkben ismertetjük. Amennyiben mást nem közlünk, a következőkben felsorolandó képletekben az általános szimbólumok jelentése a fenti.

(a) A (II) általános képletű alkoholokat oxidáljuk. Reagensként általában főleglegben vett dimetil-szulfoxidot és vízben oldható karbodiimidet használunk diklór-acétsav katalizátor jelenlétében. A reakciót közbenso oldószerben, például toluolban, általában szobahőmérséklet körüli hőmérsékleteken végezzük. Ilyen eljárást ismertet többek között az 1. példa. Az oxidációhoz azonban a következő reagenseket és reakciókörülményeket is alkalmazhatjuk: lugos vizes kálium-permanganát oldat; oxalil-klorid, dimetil-szulfoxid és tercier amin; ecétsav-anhidrid és dimetil-szulfoxid; króm-trioxid - piperidin komplex metilén-kloridos közbenben; többértékű jód-reagens, például perjodinán-vegyület, így 1,1,1-triacetoxi-2,1-benzoxidol-3(3H)-on és trifluor-acétsav diklór-metános köz-

segben.

(b) Az aril- vagy heteroaril-csoporton hidroxil-szubstituenst hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő alkil-étereket vagy acil-oxi-észtereket - az az adott aril- vagy heteroaril-csoporton 1-4 szénatomos alkoxi- vagy rövidszálancu acil-oxi-szubstituenst hordozó (I) általános képletű vegyületeket - hasítjuk. Az alkil-éterek hasítására példaként a metoxiacsoport bór-tribromidos, illetve a tere-butoxi-csoport trifluor-acetsavval hasítását említjük meg. Az acil-oxi-csoportokat például savas vagy lúgos hidrolízissel hasíthatjuk.

(c) R_n , illetve R_g helyén hidrogénatomot tartalmazó $-COOR_n$, illetve $-COOR_g$ általános képletű szubsztituenst (azaz karboxil-szubstituenst) hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő, lehasítható karboxil-védőcsoporttal képezett észterek észter-csoportját elbontjuk. Az észter-csoportok elbontására a szerves kémiából jól ismert módszerek bármelyikét alkalmazhatjuk; így például az észtereket litium- vagy nátrium-hidroxid felhasználásával, lúgos hidrolízissel bonthatjuk el (ilyen megoldást ismertet a 3. példa), vagy a benzil-észtereket hidrogenolízissel hasíthatjuk.

(d) Amin-H-H csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a nitrogénatomon hagyományos nitrogén-védőcsoportot tartalmazó védett vegyületek védőcsoportját ismert módon lehasítjuk. Eljárhatunk például úgy, hogy egy benzil-oxi-karbonil-csoportot hidrogenolízissel hasítunk le; vagy egy benzil-oxi-karbonil- vagy tere-butoxi-karbonil-csoportot közömbös oldószerben (így diklór-metánban) erős savval (például trifluor-metán-szulfonsavval) végzett kezeléssel hasítunk le; vagy egy trifluor-acetil-csoportot lúgos hidro-

lizissal távolítunk el.

(e) Heteroaril-N-oxid-csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő heteroaril-csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket hagyományos oxidálószerekkel, például peracetsavval vagy acetonsos közegben dioxiránnal oxidáljuk.

(f) Primer aminos csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő, nitrocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket ismert módon redukáljuk. Redukálószerként például palládium katalizátor jelenlétében hidrogént, vagy ón(II)-kloridot, vagy ecetsav jelenlétében vasat használhatunk.

Kivánt esetben a fentiek szerint előállított, savas vagy bázikus csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket élettanilag elfogadható elleniont szolgáltató bázissal, illetve savval reagáltatva vagy más alkalmas módszerrel átalakíthatjuk gyógyászatilag alkalmazható sóikká.

Amennyiben a kiindulási anyagok kereskedelemben nem hozzáférhető vegyületek, azokat a heterociklusos kémiából és a peptidkémiából jól ismert módszerekkel, vagy a rekonszerkesztő ismert vegyületek előállítására felhasználtakkal analóg módszerekkel, vagy a fentiekben külsőttekkel analóg módon, vagy a példákban ismertetőkre kerülő eljárásokkal állíthatjuk elő. A következőkben a kiindulási anyagok előállításának egyes lehetséges módszereit ismertetjük. Az egységesség és áttekinthetőség érdekében azokat a vegyületeket, amelyeknél oxo/enol tautomeria lehetséges, oxo-tautomerekként ábrázoljuk a képleteken.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a kiindulási anyagok előállítására igen sokféle módszer alkalmas. A (IIIb)

általános képletű piridon-karbonsavakat - a képletben R_p alkohol-védőcsoportot, például metoxi-metil-csoportot, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-csoportot vagy (mint az 1. példában leírt esetben) terc-butil-dimetil-szilil-csoportot jelent - például az I. reakcióváslaton bemutatott eljárással állíthatjuk elő. Az I. reakcióváslaton feltüntetett képletekben E etoxi-karbonil-csoportot, M pedig metoxi-karbonil-csoportot jelent. A CBZ rövidítés benzil-oxi-karbonil-csoportot jelöl.

Az egyik lehetséges megoldás szerint, amit a példákban részletesen ismertetünk, a (VI) általános képletű aminos-alkoholokból először (VII) általános képletű glicin-amid-származékokat alakítunk ki. Ilyen megoldást ismertet az R^0 helyén izopropilcsoportot tartalmazó (VI) általános képletű vegyület átalakítására az 1. példa a)-c) pontja. A (VIII) képletű vegyületet - amit pirooszólósav-etil-észter és malonsav-dimetil-észter kondenzációjával állítunk elő - (IX) általános képletű amidokkal kondenzáltatva (X) általános képletű diénne alakítjuk. Ilyen megoldást ismertet R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (X) általános képletű vegyület előállítására az 1. példa k) pontja. Más megoldás szerint a nem-enolizálható (IX) általános képletű amidokat először (XI) általános képletű sókká alakítjuk, majd az így kapott sókat reagáltatjuk (VIII) képletű vegyülettel (X) általános képletű diének képzése közben. Ilyen megoldást ismertet R^2 helyén fenilcsoportot tartalmazó (X) általános képletű vegyület előállítására a 16. példa a)-c) pontja.

A (VII) általános képletű vegyületek és a (X) általános képletű vegyületek gyűrűsábródáshoz vezető reagáltatásával állítjuk elő a (IIIa) általános képletű diésztereket. A reakciót például az 1. példa d) pontjában leírtak szerint vé-

geszhetjük.

Az I. reakcióváslaton bemutatott másik megoldás szerint a (XII) általános képletű piridon-vegyületeket - amelyeket például a megfelelő (X) általános képletű vegyületekből alakíthatunk ki az 1. példa p)-q) pontjában leírtak szerint - (XIII) általános képletű jodid-vegyületekkel - amelyeket például a megfelelő (VI) általános képletű alkoholokból alakíthatunk ki az 1. példa l)-n) pontjában leírtak szerint - alkileszük. (IIIIa) általános képletű diésztereket kapunk.

A (IIIIa) általános képletű diészterekről ezután szelektíven lehasítjuk a piridongyűrű 3-as helyzetéhez kapcsolódó észterező csoportot. A reakciót például az 1. példa e) pontjában leírtak szerint végezhetjük. Ekkor a kívánt (IIIIb) általános képletű piridon-karbonsavakhoz jutunk.

A (II) általános képletű kiindulási anyagok előállítását a II. reakcióváslaton szemléltetjük. Ezeket a vegyületeket (IIIIb) általános képletű piridon-karbonsavak és R^1NH_2 általános képletű aminok felhasználásával állítjuk elő. Eljárhatunk például úgy, hogy a (IIIIb) általános képletű vegyületek karboxilcsoportját ismert módon uretáncsoporttá alakítjuk. Rendszerint (IVa) általános képletű benzil-uretánokat állítunk elő. Eljárhatunk például az 1. példa f) pontjában leírtak szerint, ahol a (IIIIb) általános képletű vegyületeket kőszőmbő oldószerben difenil-foszforil-aziddal reagáltatjuk, majd a kőszőmbő terméként képződő izocianátot benzil-alkohollal reagáltatjuk.

A (IVa) általános képletű észterekből (IVc) általános képletű amidok kialakítása és ezt követő intramolekuláris gyűrűzárás útján állíthatjuk elő az (V) általános képletű bi-ciklusos vegyületeket. Rendszerint úgy járunk el, hogy a (IVa)

általános képletű éntereket hidrolízissal a megfelelő (IVb) általános képletű karbonsavakká alakítjuk, majd ezeket a vegyületeket R^1NH_2 általános képletű aminokkal reagáltatjuk. Ilyen eljárást ismertet R^1 helyén benzilcsoportot tartalmazó (IVc) általános képletű amid előállítására az 1. példa g)-h) pontja. A kapott (IVc) általános képletű amidekből elkülönítés után végzett gyűrűzárással - ilyen megoldást ismertet a 15. példa a)-b) pontja - vagy elkülönítés nélkül végzett gyűrűzárással - ilyen megoldást ismertet az 1. példa n) pontja - alakíthatjuk ki az (V) általános képletű vegyületeket. Ezután az (V) általános képletű vegyületek R_p védőcsoportját lenasítjuk; ekkor a kívánt (II) általános képletű kiindulási alkoholokhoz jutunk.

Az előzőekben ismertetett szintézisekhez szükséges trifluor-etil-amino-alkoholokat ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Így például a 3-amino-1,1,1-trifluor-4-etil-2-pentanolt (hidroklorid-sója formájában) a 4 910 190 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 4. példájában (egyedi diasztereoisomer formájában) vagy 6. példájában (egyedi diasztereoisomerből származó egyedi enantiomer formájában) ismertetett eljárással alakíthatjuk ki. Ha az (I) általános képletű vegyületeket egyedi enantiomerek formájában kívánjuk előállítani, a szintézisben a trifluor-etil-amino-alkoholok lényegében tiszta egyedi enantiomerjeit használjuk fel, és a szintézist olyan módon és körülmények között végesszük, amelyek során a csillaggal jelölt aszimmetriacentrumon nem megy végbe epimerizáció.

Esetenként a fent ismertetett egy vagy több művelet során szükség lehet az érzékeny csoportok átmeneti védelmére. Az ilyen csoportok védelmére szolgáló védőcsoportokat a szint-

tésis bármelyik alkalmas lépésében - adott esetben a végtermék kialakításának utolsó lépésében - lehasíthatjuk. Szakember számára nyilvánvaló, hogy a kiindulási anyagok és a végtermékek előállításának fent ismertetett műveleteiben szükség esetén - például a kapcsolás, racemizáció, védőcsoport-lehasítás stb. körülményeire tekintettel - egyes műveleti lépéseket felcserélhetünk, illetve a lépések sorrendjét megváltoztathatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati-lag alkalmazható sóik (a továbbiakban: hatóanyagok) HLE inhibitor hatását a következő farmakológiai módszerekkel vizsgáltuk:

A HLE-gátlás mértékének meghatározása:

A hatóanyagok HLE-inhibitor hatását kis móltömegű peptid szubsztátumon, metoxi-szüksinil-alanil-alanil-prolil-valin-p-nitro-aniliden vizsgáltuk a 4 910 190 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással. A gátló hatás értékelése céljából kinetikai úton meghatároztuk a hatóanyag és HLE kölcsönhatásában képződött komplex disszociációs állandóját (K_1). Ha az adott hatóanyag "lassan kötő" HLE-inhibitor, a 4 910 190 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közölt speciális módszert használtuk a K_1 érték pontos meghatározására. Moha ebben a vizsgálatban az R^1 és R^2 helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek egyes képviselőinek K_1 értéke a mikromólos nagyságrendbe esett, a vizsgált hatóanyagoknál jellemzően 10^{-7} mól vagy annál lényegesen kisebb K_1 értéket észleltünk. A 13. példában ismertetett vegyület K_1 értéke például 44 nanomól volt.

akut tüdő-sérülésben kifejtett hatás vizsgálata:

A tüdő-emphysema laboratóriumi állatokon úgy modellezhető, hogy az állatoknak intratracheális uton (i.t.) elasztolitikus proteázt adnak be, ami a tüdőben lassan előrenaladó, romosoló sérülést idéz elő. A sérülések mértékét rendszerint a kezelés után néhány héttel vagy néhány hónappal értékelik. Ezek a proteázok azonban olyan sérülést is előidéznak, amely a beadást követő néhány óra elteltével már észkelhető. A korai sérülés először vérzéssel jár, majd az első 24 óra végére gyulladásos sérülésbe megy át, és a proteáz beadását követő első héten szűnik meg. Vizsgálatainkban ezt a korai sérülést alkalmaztuk modellként.

Hűresőgöket arevitallal enyhén altattunk, és az állatok légcsövétbe human leukocita elasztást (HLE) tartalmazó vagy HLE-mentes, foszfáttal puffertolt sóoldatot (PBS) juttattunk (a sóoldat pH-ja 7,4 volt). 24 óra elteltével az állatokat leöltük, az állatok tüdejét kismeltük, és a külső szöveteket gondosan lenyirtuk. A tüdő nedves tömegét lemértük, majd a tüdőt PBS-al mostuk, és üsszegyűjtöttük és megszámoltuk az üsszes kimosható vörös- és fehérvérsejtet. A tüdő nedves tömege, az üsszes kimosható vörösvérsejt és az üsszes kimosható fehérvérsejt száma a HLE beadása után dóziszfüggően nő. A HLE-inhibitorok megakadályozzák vagy csökkentik az enzimmel kiváltott sérülés súlyosságát, ami a tüdő nedves tömegének csökkenésében, valamint a kimosható vörös- és fehérvérsejtek számának csökkenésében nyilvánul meg. A vizgálandó hatóanyagokat intratracheálisan adtuk be az állatoknak PBS-tal készített oldat vagy szuszpenzió formájában a 400 μ g HLE beadását megelőzően vagy azal egyidőben; vagy a hatóanyagot orális uton, oldat formájában adtuk be az állatok-

nek a 100 μ g HLE beadását megelőzően. Ezután vizsgáltuk a nedves tüdőtümeg és a kimosható sejtek számának változását. A hatóanyagokat rendszerint 10 tümeg % poli(etilén-glikol)-400-at tartalmazó fiziológias sóoldatban vagy 10 tümeg % poli(etilén-glikol)-400-at tartalmazó vízben oldottuk. Savas vagy bázikus hatóanyagok esetén az elegyhez a feloldódás biztosítására bázist (például nátrium-hidroxid oldatot) vagy savat (például sósavat) adhatunk. A vizsgált hatóanyagok a fenti körülmények között statisztikusan szignifikáns mértékben csökkentették a nedves tüdőtümeget és az összes kimosható sejt-számot.

Akut vérzésre kifejtett hatás vizsgálata:

Ebben a vizsgálatban humán neutrofil elasztáz (HNE) intratracheális beadását követően a tüdővérzés mértékét kísértük figyelemmel. A tüdővérzés mértékét úgy számszerűsítettük, hogy a tüdő mosásakor kapott mosófolyadékban lévő eritrocitákat elcentrifugáltuk, és az eritrocita-számot a hígított hársőgvérben mért értékkel hasonlítottuk össze. A vizsgálatot Fletcher és munkatársai módszerével (American Review of Respiratory Diseases 141, 672-677 /1990/) a következőképpen végeztük:

Az in vitro körülmények között HNE inhibitor hatásának bizonyult hatóanyagokat az akut tüdővérzésre kifejtett hatás vizsgálatánál leírtak szerint készítettük elő beadásra. A hatóanyagokat orálisan adtuk be him szíriai hörsőgöknek meghatározott idővel (például 30 vagy 90 perccel) a HNE beadása előtt. Az állatoknak intratracheális uton állatonként 50 μ g HNE-t adtunk be 300 μ l foszfáttal pufferolt sóoldatban oldva (pH 7,4). 4 órával az enzim beadása után az állatokat pentobarbitál-nátrium tulajogolásával elöltük, az állatok

mellesét felnyitottuk, és a tüdőt és a hörgőt kiemeltük. A kivágott tüdőt a hörgőn keresztül bevezetett kanulón át háromszor 2 ml normál sóoldattal mostuk. A mosófolyadékokat egyesítettük, feljegyeztük azok térfogatát (körülbelül 5 ml), és értékelésig 4°C-on tároltuk. A mintákban lévő vér mennyiségének kiszámítására a felengedett mosófolyadékokat és teljes hörsőgvér mintáját ultrahang-besugárzásnak vetettük alá az eritrociták szétroncsolása céljából, majd egy 36 mélyedéssel mikrotitráló lemez mélyedéseibe töltve hígítottuk, és a minták optikai sűrűségét 405 nm-en mértük. A vizsgálandó minták optikai sűrűségét a teljes hörsőgvérből készített minta standard optikai sűrűség-görbéjével összehasonlítva meghatároztuk a (vérekvivalens, μ l) : (mosófolyadék térfogata, ml) hányadosot, és a kapott értékeket a mosófolyadék tényleges térfogatával megszorozva kiszámítottuk a mintában lévő vér teljes mennyiségét. Az eredményeket a hatóanyaggal nem kezelt állatokon mért értékekkel összehasonlítva minden egyes kezelésre (az adott dózist és a beadás időpontját figyelembe véve) kiszámítottuk a %-os gátlás mértékét.

Az in vivo körülmények között végzett vizsgálatok során az (I) általános képletű vegyületek beadását követően nem észleltünk toxicitásra utaló tüneteket.

Összességben nyilvánvaló, hogy a fenti két vizsgálatban kapott eredmények nemcsak azt jelzik, hogy a vegyületek emphysema kezelésében használhatóak, hanem a vizsgált hatóanyagok in vivo körülmények között kifejtett általános HBE inhibitor hatását igazolják.

A fenti három eljárással vizsgált (I) általános képletű vegyületek legalább az egyik vizsgálatban HBE inhibitor hatásuknak bizonyultak. Megjegyezzük, hogy az in vitro kö-

rülmények között meghatározott λ_1 értékek és az in vivo körülmények között kapott eredmények között nem észleltünk minden esetben egyenes korrelációt.

A találmány továbbá gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek gyógyászatilag hatásos mennyiségű hatóanyagot és gyógyászatilag alkalmazható hígítószert vagy hordozóanyagot tartalmaznak. Miként már korábban közöltük, a találmány tárgya továbbá eljárás a találmány szerinti hatóanyagok felhasználására emlősek - elsősorban emberek - olyan betegségeinek vagy rendellenes állapotainak kezelésére, amelyekben a HLA szerepet játszik.

A találmány szerinti hatóanyagokat szokásos gyógyászati készítmények - például a 4 910 190 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban általánosságban ismertetett kompozíciók - formájában adhatjuk be a HLA élettani szerepeire visszavezethető betegségekben szenvedő, kezelést igénylő melegvérűeknek (köztük embereknek). A hatóanyagot előnyösen por-aeroszolos vagy folyadék-aeroszolos készítmény formájában juttathatjuk a szervezetbe. Por-aeroszolek alkalmazásakor a hatóanyagot a cremolyn-nátriumával azonos módon, "Spinhaler" (védjegy) turbo-inhalációs készülék segítségével (gyártja a Pisons Corp., Bedford, Massachusetts) adhatjuk be. Egy-egy por-aeroszolos kapszula például 0,1-50 mg hatóanyagot tartalmazhat; felnőtt emberek kezeléséhez rendszerint napi 1-8 kapszulára van szükség. A turbo-inhalációs készülékbe helyesendő, 20 mg töltőtömegű kapszulák az előírt mennyiségű hatóanyag mellett gyógyászatilag közbülső hordozóanyagot, például laktózt tartalmaznak. A folyékony aeroszolekat például "Netes" (védjegy) típusú ködporlasztóval juttathatjuk a szervezetbe; ez a készülék a folyadékot süritett levegővel

porlasztja. Az aeroszol például naponta 1-8 alkalommal juttathatjuk a szervezetbe a következő módon: a ködporlasztóba betöltjük a hatóanyag oldatát (például 3,5 ml 10 mg/ml hatóanyag-tartalmú oldatot), a ködporlasztót a beteg szájába illesztjük, megindítjuk a porlasztást, és a beteget normál (nyugalmi) sebességgel 8 percig lélegeztetjük a ködporlasztóval a szájában.

A hatóanyagot azonban orálisan vagy parenterálisan - az oszmósiatnyomás révén fel szívódó bőr alatti depó-készítményeket is beleértve - adagolható készítményekké is alakíthatjuk. Az orálisan vagy parenterálisan adagolható készítmények dózisegységeként körülbelül 10-250 mg hatóanyagot tartalmazhatnak szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal, például mordóanyagokkal, excipiensekkel, kötőanyagokkal, ízesítőanyagokkal, konzerválószerekkel, stabilizálószerekkel és nasonlókkel együtt. A gyógyszerészeti segédanyagokat például a 3 755 340 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. Parenterális adagolásra például 1-10 ml térfogatú, intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután úton beadható injekciós készítményeket állíthatunk elő. A hatóanyag napi dózisa parenterális adagolás esetén például három-négyezer 0,02-10 mg/testtömeg kg lehet. Az injekciós készítmények a hatóanyagot rendszerint steril vízes isotonikus oldószerben oldva vagy emulgeálva tartalmazzák; a készítmények adott esetben konzerválószerrel (például fenol) vagy szolubilizálószerrel (például etilén-diamin-tetracetsavat) is tartalmazhatnak.

Parenterális vagy aeroszol formájában történő adagolásra például 10 mg/ml savas hatóanyagot tartalmazó vízes készítményeket állíthatunk elő vagy, hogy 10 mg hatóanyagot,

11,97 mg dibásikus nátrium-foszfát-heptahidrátot (USP minőségű), 0,74 mg monobásikus nátrium-foszfátot (USP minőségű), 4,50 mg nátrium-kloridot (USP minőségű) és 7,0-7,5 pH érték beállításához szükséges mennyiségű 1 normál vízes nátrium-hidroxid oldatot vagy 0,05 móles dinátrium-hidrogén-foszfát oldatot annyi, injekciós célokra alkalmas (USP minőségű) vízben oldunk, hogy az oldat térfogata 1,0 ml legyen (az oldat tömege 1,01 g), majd az oldatot aseptikus körülmények között szűrjük, és sterilien tároljuk.

A hatóanyagokat rendszerint aeroszol vagy intravénás injekció formájában juttatjuk a szervezetbe. A humán gyógyászatban az aeroszolos adagoláshoz szükséges napi dózis például 5-100 mg, az intravénás adagoláshoz szükséges napi dózis pedig 50-1000 mg lehet. A kétféle adagolási módot együttesen is alkalmazhatjuk. Szakember számára nyilvánvaló, hogy esetenként a közölt dózisértékektől el kell térni az orvosi gyakorlatból jól ismert szempontok - így a kezelendő betegség vagy rendellenesség jellege és súlyossága, a párhuzamos kezelések, a beteg kora, neme, testtömege stb. - figyelembevételével. Az (I) általános képletű hatóanyagokat ekvivalens mennyiségű gyógyászati lag alkalmazható só formájában is felhasználhatjuk. A 458 535, 458 536, 458 537 és 463 811 sz. európai közrebesztási irat részletesen ismerteti a HLA inhibitorok adagolási módját elasztás fibrózis, ARDS, bronchitis és akut nemlimfotikus leukémiával kapcsolatos vérzések megelőzésére és kezelésére. Az ott közöltekhöz hasonlóan használhatjuk fel a találmány szerinti hatóanyagokat az adott betegségek kezelésére akár önmagukban, akár az ilyen rendellenességek kezeléséhez szokásosan alkalmazott kiegészítő terapeuti-

kumokkal együtt. Rendszerint megbetegedések és hasonló állapotok kezelésére vagy megelőzésére a találmány szerinti hatóanyagokat rendszerint parenterális úton adjuk be. A hatóanyagokat egyedüli terapeuticumokként használhatjuk, vagy az adott betegség vagy állapot kezelésére szokásosan alkalmazott más gyógyhatású anyagokkal egyszerre vagy azokkal váltakozva adagolhatjuk.

A találmányt az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük. Amennyiben a példákban mást nem közlünk,

(i) a műveleteket szobahőmérsékleten, azaz 18-25°C-on végeztük;

(ii) a szerves oldószereket viaszmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk; az oldószerek bepárlását forgó bepárló készülékben, csökkentett nyomáson (600-4000 Pascal /4,5-30 Hgmm/), legfőljebb 60°C fürdőhőmérsékleten végeztük;

(iii) a "kromatografálás" megjelölésen gyorskromatografálást (still módszer) értünk; adszorbenként Lerex Nieselgel Art 9385 típusu szilikagél (gyártja az L. Lerex cég, Darmstadt, német szövetségi köztársaság) használtunk; a "gradiens" megjelölésen (amit a kezdeti és a végső oldószerek között követt) az eluálószer összetételének a megadott határok között gradiens-szerűen, lépcsőzetesen és folyamatosan történő változtatását egyaránt értjük; a vékonyrétegkromatografáláshoz (TLC) 0,25 mm vastagságú, Art 21521 típusú Unir szilikagél lemezeket (gyártja az Analtech cég, Newark, Delaware, Amerikai Egyesült Államok) használtunk;

(iv) a reakciók menetét rendszerint vékonyrétegkromatografálással követtük, így a példákban közölt reakcióidők

csak tájékoztató jellegűek;

(v) a küszölt olvadáspont-értékek korrigálatlan adatok, és az adott technikával előállított vegyületekre vonatkoznak (egyes esetekben az elkülönítés módszerének megváltoztatásakor a vegyület más polimerf módosulat formájában képződhet, ami az olvadáspont megváltozásával jár);

(vi) a végtermékek NMR spektrum-adatai megfelelték a várt szerkezeteknek; a nagynyomású folyadékkromatográfiával (HPLC) vizsgált anyagok lényegében tisztának bizonyultak;

(vii) a küszölt hőszám-adatok csupán tájékoztató jellegűek, és nem jelentik szükségképpen az elérhető maximumot;

(viii) az NMR spektrumokban a kémiai eltolódás-értékeket δ skálán, ppm egységekben adtuk meg tetrametil-szilán belső standardra vonatkoztatva, a spektrumokat $\text{DMSO}-d_6$ oldószerben, 250 MHz frekvencián vettük fel, az AP spektrumok esetén a közvetlenül észlelhető eltolódás-értékeket adtuk meg;

(ix) a csökkentett nyomásokat Pascal (Pa) egységekben, a megnövelt nyomásokat bar egységekben adtuk meg;

(x) a küszölt oldószer-arányok térfogatarányok;

(xi) a tömegspektrumokat 70 eV elektron-energiával, a besugárzásnak kitett minta kémiai ionizációjával (CI) vettük fel; ahol feltüntettük, az ionizációt elektron-ütközéssel (EI) vagy gyors atom-bombázással (FAB) váltottuk ki; rendszerint csak az alapfémekre jellemző csúcsokat adtuk meg;

(xii) a nagynyomású folyadékkromatográfiához A oszlopként 4,6 mm x 25 cm méretű, Zorbax (védjegy) CDS típusú analitikai oszlopot, B oszlopként pedig 4,6 mm x 35 cm méretű, Phenomenex (védjegy) Zorbax (védjegy) C-8 típusú analitikai oszlopot használtunk; az "A" oldószer-rendszer 55:35:15:0,1

térfogataránya víz/acetonitril/tetrahidrofuran/trifluor-acet-sav elegy volt; a retenció időt (t_R) perc egységekben, az áramlási sebességet (F_R) ml/perc egységekben adtuk meg.

1. példa

2-(3-Benzil-2,4,8-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pi-ride/3,4-diazimidin-7-ill)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítása

0,400 g, az 1. példa 1) pontja szerint előállított alkohol 8 ml 1:1 térfogataránya dimetil-szulfoxid/toluol eleggyel klasított oldathoz 1,59 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot, majd 0,274 ml 2,2-di-klor-acetsavat adunk. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük, majd kloroform és 1 N vizes sósavoldat között megoszlatjuk. A szerves fázist elkülönítjük, 1 N vizes sósavoldattal, te-lített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepáro-ljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 3:97 térfogatarányu metanol/kloroform elegyet használunk. Az így kapott anyagot kromatografálással tovább tisztítjuk, eluáló-szerként metanol/kloroform elegyeket (gradiens 1:99, 1,5:98,5 és 2:98 térfogatarányok között) használunk. 0,156 g cisz sze-rinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: R_f = 0,53 (5:95 térfogatarányu metanol/kloroform elegy-gyel futtatva). HPLC: t_R = 8,00, "A" oszlop, F_R = 2, 7:3 térfoc-gatarányu víz/acetonitril eleggyel futtatva. Tömegspektrum: m/z = 479 (M+1).

Elemzés a $C_{22}H_{21}F_3N_4O_5$ képlet alapján:
számított: C: 55,23 %, H: 4,42 %, N: 11,71 %;
talált: C: 55,58 %, H: 4,69 %, N: 11,36 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

a) 2-ftálimido-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-isopropil-propil)-acetamid előállítás:

34,0 g N-ftaloil-glicin 39,1 ml 4-metil-morfolinnal készített oldatába -40°C -on 22,1 ml klórhangyasav-isobutil-észtert csepegtetünk, és az elegyet 1,5 órán át -20°C és -40°C közötti hőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 33,6 g 3-amino-1,1,1-trifluor-4-metil-2-pentanol-hidrokloridot adunk, és az oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az oldatot 1,5 órán át keverjük, ezután etil-acetáttal hígítjuk, 1 M vizes sósavoldattal, 1 M vizes nátrium-hidroxid oldattal, végül vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, ezután bepároljuk. 47,2 g kívánt acetamid-vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,30$ (3:97 térfogatarányú metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 359$ ($M+1$).

b) N-(2-terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-2-ftálimido-acetamid előállítás:

47,2 g, az 1. példa a) pontja szerint előállított alkohol és 30,7 ml 2,6-lutidin 600 ml tetrahidrofuránnal készített oldatába 0°C -on 45,4 ml trifluor-metanszulfonsav-(terc-butil-dimetil-szilil)-észter 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatot csepegtetjük. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal hígítjuk. A szerves oldatot 1 M vizes sósavoldattal, 1 M vizes nátrium-hidroxid oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, végül bepároljuk. 65,3 g (100 %-nál nagyobb mennyiségű) éter-vegyületet kapunk fehér szilárd anyag

formájában. TLC: $R_f = 0,54$ (2:1 térfogatarányu hexán-isomerek/aceton eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 473$ ($M+1$).

c) 2-amino-N-(2-/terc-butil-dimetil-asziliz-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítása:

62,3 g, az 1. példa b) pontja szerint kapott termék 1,30 liter etanollal készített oldatát forrásig melegítjük. Az oldathoz 19,2 ml hidrazin-hidrátot adunk, és a reakcióelegyet 3 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet 1 M vizes nátriumhidroxiddal pH 2 értékre savanyítjuk, és további 1 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezután az elegyet 0°C-ra hűtjük, szűrjük, és a eszűrletet bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felveszük, és a szerves oldatot 1 M vizes nátrium-hidroxid oldattal addig mossuk, amíg a vizes fázis pH-ja meg nem haladja a 8,0 értéket. Ezután a mosást vizes nátrium-klorid oldattal folytatjuk. A szerves oldatot szárítjuk és bepároljuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként metanol/diklór-metán elegyet (gradiens 2:98 és 5:95 térfogatarány között) használunk. 43,8 g kívánt aminvegyületet kapunk átlátszó olaj formájában. TLC: $R_f = 0,68$ (3:2 térfogatarányu hexán-isomerek/aceton eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 343$ ($M+1$).

d) 2-(4-/metoxi-karbonil/-3-/metoxi-karbonil/-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-/terc-butil-dimetil-asziliz-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítása:

27,6 g, az 1. példa k) pontja szerint kapott termék és 30,1 g, az 1. példa c) pontja szerint kapott termék 140 ml etanollal készített oldatát 16 órán át visszafolytatás közben

forraljuk, majd az oldatot bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük. Az oldatot 1 M vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, 1:1 arányu kálium-karbonát/nátrium-szulfát elegy fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük. Az oldatot 1 M vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, 1:1 arányu kálium-karbonát/nátrium-szulfát elegy fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 34,5 g kívánt piridon-vegyületet kapunk sárga, habszerű anyag formájában. $n_D^{20} = 0,68$ (1:1 térfogatarányu hexán-izomerek/aceton eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 551 (M+1)$.

e) 2-(3-karboxi-4-/etoxi-karbonil/-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítása:

20,0 g litium-jodid 200 ml piridinnel készített, forrásban lévő oldatába 20,5 g, az 1. példa d) pontja szerint kapott termék 200 ml piridinnel készített oldatát csepegtetjük. A kapott oldatot 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük. Az oldatot 1 M vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, végül bepároljuk. 19,2 g kívánt karbonsavat kapunk narancssárga, habszerű anyag formájában. $n_D^{20} = 0,63$ (95:5:1 térfogatarányu kloroform/metanol/ecetsav eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 537 (M+1)$.

f) 2-(3-/benszil-oxi-karbonil-amino/-4-/etoxi-karbonil/-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítása:

15,0 g, az 1. példa e) pontja szerint kapott karbon-sav 150 ml p-dioxánnal készített oldatához 4,70 ml trietil-amint és 6,70 ml difenil-fosforil-azidot adunk. Az oldatot 2 órán át visszafolytatás közben forrasztjuk, majd 3,18 ml benzil-alkoholt adunk hozzá. Az oldatot 16 órán át melegítjük, és ezután etil-acetát és 1 M vizes sósavoldat között megoszlatjuk. A szerves fázist 1 M vizes sósavoldattal, 1 M vizes nátrium-hidroxid oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, végül bepároljuk. A maradékot hexán-izomerek és aceton elegyével eldörzsöljük, és az elegyet szűrjük. 4,80 g kívánt benzil-uretán-vegyületet kapunk fehér kristályok formájában. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot kromatografálással tisztítjuk. Elválóeserként aceton/hexán-izomerek elegyeket használunk (gradiens 4:1, 3:1 és 2:1 térfogatarányok között). További 7,20 g terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,22$ (8:2 térfogatarányu hexán-izomerek/aceton eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 642 (M+1)$.

g) 2-(3-/benzil-oxi-karbonil-amino/-4-karboxi-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-5-(2-/tere-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítás:

11,80 g, az 1. példa f) pontja szerint kapott észter 250 ml etanollal készített oldatához 1,13 g kálium-hidroxid 125 ml vízzel készített oldatát adjuk. Az oldatot 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd újabb 0,57 g kálium-hidroxid 50 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá. A keverést még 1 órán át folytatjuk szobahőmérsékleten, majd az elegyet 35°C-ra melegítjük, ezután szobahőmérsékletre hűtjük. Az ol-

datot pH 2 értékre savanyítjuk 1 l vizes sósavoldattal. A savas elegyet vizes nátrium-klorid oldattal hígítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, majd bepároljuk. A terméket etanol és víz elegyéből átkristályosítjuk. 8,75 g kívánt karbonsavat kapunk törtfehér kristályok formájában. TLC: $R_f = 0,23$ (5:95:1 térfogatarányu metanol/kloroform/ecetsav eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 614 (M+1)$.

h) 2-(3-Benzil-2,4,8-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-/terc-butyl-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítás:

0,500 g, az 1. példa g) pontja szerint kapott karbonsav, 0,178 ml benzil-amin és 0,220 g 1-hidroxi-benzotriazol-hidrát 5 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 0,172 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbohidimid-hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet 16 órán át keverjük, majd etil-acetátban felvesszük. A kapott elegyet 1 l vizes sósavoldattal, 1 l vizes nátrium-hidroxid oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, ezután bepároljuk. A maradékot 5 ml dimetil-formamidban oldjuk, és az oldatot 2 órán át 120°C -en tartjuk. Az elegyet etil-acetátban felvesszük, 1 l vizes sósavoldattal, 1 l vizes nátrium-hidroxid oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, végül bepároljuk. 0,490 g kívánt biciklusos vegyületet kapunk. TLC: $R_f = 0,55$ (5:95 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 595 (M+1)$.

1) 2-(3-Benzil-2,4,8-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-
-pirido[3,4-g]pirimidin-7-il)-N-(3,3,3-trifluor-
-2-hidroxi-1-isopropil-propil)-acetamid előállí-
tása:

0,480 g, az 1. példa h) pontja szerint előállított termék 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 0,82 ml 1,0 móles tetrahidrofurános tetrabutil-ammonium-fluorid olda-
tot adunk, és a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten ke-
verjük. Az oldatot etil-acetát és 1 N vizes sósavoldat között
megszeljük. A szerves fázist 1 N vizes sósavoldattal és 1 N
vizes nátrium-hidroxid oldattal mossuk, majd elöntjük. A vi-
zes mosófolyadékokat egyesítjük, 1 N vizes nátrium-hidroxid
oldattal meglugosítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A kloro-
formos fázisokat egyesítjük, 1:1 arányú kálium-karbonát/nátri-
um-szulfát elegy fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 0,445 g
(100 %nál nagyobb mennyiségű) kivánt alkoholt kapunk szilárd
anyag formájában. TLC: $R_f = 0,40$ (5:95 térfogatarányú meta-
nol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/s = 481$
($M+1$).

Az 1. példa d) pontjában leírt reakcióhoz reagens-
ként felhasznált (2-/etoxi-karbonil/-3-/dimetil-amino/-2-pro-
penilidén)-malonsav-dimetil-észtert a következőképpen állít-
juk elő:

j) (2-/Etoxi-karbonil/-etilidén)-malonsav-dimetil-
-észter előállítása:

258 g vízmentes cink-klorid 474 g ecetsav-anhidrid-
del készített szuszpenzióját 2 órán át keverjük. Az oldatfá-
zist dekantálással elkülönítjük, és az oldatba 120 g pirosző-
lősav-etil-észtert, majd 136 g malonsav-dimetil-észtert ese-

pegtetünk. A kapott elegyet 2 órán át viasszafolytatás közben forraljuk. A terméket csökkentett nyomáson végzett desztillálással tisztítjuk (fp.: 136°C/101 Pa). 182 g kívánt terméket kapunk halványsárga folyadék formájában. TLC: $R_f = 0,25$ (9:1 térfogatarányú hexán-izomerek/aceton eleggyel futtatva).

Tömegspektrum: $m/z = 231 (M+1)$.

k) (2-/Etoxi-karbonil/-3-/dimetil-amino/-2-propenilidén)-malonsav-dimetil-észter előállítása:

38,0 g, az 1. példa j) pontja szerint kapott termék és 29,1 ml N,N-dimetil-formamid-diethyl-acetát 57 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 3 órán át 80°C-on tartjuk. Az oldatot vizes nátrium-klorid oldat és etil-acetát között megosztatjuk. Az etil-acetátos fázist vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A vizes mosófolyadékokat egyesítjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát fölért szárítjuk, majd bepároljuk. A terméket 550 ml szén-tetrakloridból kristályosítjuk. 37,5 g kívánt diént kapunk sárga szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,54$ (15:1 térfogatarányú kloroform/aceton eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 286 (M+1)$.

Az 1. példa d) pontjában ismertetett reakcióhoz kiindulási anyagként felhasznált 2-(4-/etoxi-karbonil/-3-/metoxi-karbonil/-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-acetamidot más megoldás szerint a következőképpen is előállíthatjuk:

1) 2-álór-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamid előállítása:

10,0 g 3-amino-1,1,1-trifluor-4-metil-2-pentanol-

-hidroklorid és 10,9 ml 4-metil-morfolin 240 ml tetrahidrofurinnal készített, 0°C-os oldatába 3,85 ml klór-acetil-klorid 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 3 órán át 0°C-on keverjük, majd bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük. Az oldatot 1 N vizes sósavoldattal, 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. 12,2 g kívánt amidvegyületet kapunk sárga olaj formájában. HLC: $R_f = 0,75$ (5:95 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 248$ ($M+1$, ^{35}Cl -ra).

m) N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-2-klór-acetamid előállítása:

11,4 g, az 1. példa 1) pontja szerint kapott alkohol és 10,7 ml 2,6-lutidin 46 ml diklór-metánnal készített oldatába 15,9 ml trifluor-metán-szulfonsav-(terc-butil-dimetil-szilil)-észtert csepegtetünk. Az oldatot 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal hígítjuk, 1 N vizes sósavoldattal, 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, végül bepároljuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként hexán-izomerek és etil-acetát elegyeit (gradiens 100:0, 9:1 és 8:2 térfogatarányok között) használjuk. 10,3 g kívánt szilil-étert kapunk fehér szilárd anyag formájában. HLC: $R_f = 0,62$ (4:1 térfogatarányu hexán-izomerek/etil-acetát eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 362$ ($M+1$, ^{35}Cl -ra).

n) N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-2-jód-acetamid előállítása:

8,45 g nátrium-jodid és 5,10 g, az 1. példa m) pontja szerint kapott termék 56 ml acetonnal készített oldatát 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetát és víz között megoszlatjuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-biszulfít oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. 6,12 g kívánt jodid-vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. n_D^{20} : $n_D^{20} = 0,37$ (9:1 térfogatarányu hexán-izomerek/etil-acetát eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 454 (M+1)$.

c) 2-(4-(etoxi-karbonil)-3-(metoxi-karbonil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítás:

6,2 g 4-(etoxi-karbonil)-3-(metoxi-karbonil)-2-piridon és 18,1 g, az 1. példa a) pontja szerint kapott termék 80 ml dimetil-formamiddal készített oldatahoz 6,47 ml 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént adunk, és az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, 1 M vizes sósavoldattal, vizes nátrium-klorid oldattal, 1 M vizes nátrium-hidroxid oldattal, végül ismét vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, 1:1 arányu kálium-karbonat/nátrium-szulfát elegy fölött szárítjuk, ezután bepároljuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, elválószerként 1:4 térfogatarányu aceton/hexán-izomerek elegyet használunk. 0,82 g kívánt amidvegyületet kapunk halványasárga szilárd anyag formájában. n_D^{20} : $n_D^{20} = 0,55$ (3:7 térfogatarányu aceton/hexán-izomerek eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 551 (M+1)$.

az 1. példa c) pontjában leírt eljárásban reagensként felhasznált 4-(etoxi-karbonil)-3-(metoxi-karbonil)-2-pi-

ridont a következőképpen állítjuk elő:

p) 4-(4-tóxi-karbonil)-1-(4-metoxi-benzil)-3-(metoxi-karbonil)-2-piridon előállítása:

37,2 g, az 1. példa k) pontja szerint előállított termék 186 ml etanollal készített oldatába 18,8 ml p-metoxi-benzil-amint csepegtetünk, és az elegyet 1,1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldatot bepároljuk, és a maradékot etil-acetátban felveszük. A kapott oldatot 1 l vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, 1:1 arányú kálium-karbonát/nátrium-szulfát elegy fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 45,6 g kivánt 1-(4-metoxi-benzil)-vegyületet kapunk barna, gumiaszerű anyag formájában. TLC: $R_f = 0,42$ (15:1 térfogatarányú kloroform/aceton eleggyel futtatva). Röntgenspektrum: $m/z = 346$ ($M+1$).

q) 4-(4-tóxi-karbonil)-3-(metoxi-karbonil)-2-piridon előállítása:

24,0 g, az 1. példa p) pontja szerint kapott termék 275 ml 10:1 térfogatarányú acetonitril/víz eleggyel készített oldatához 190 g cérium(IV)-ammónium-nitrátot adunk, és az elegyet fél órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot 1 liter kloroformmal hígítjuk, szűrjük, és a szerves szűrletet 1 l vizes sósavoldattal, majd vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként kloroform/metanol elegyeket (gradiens 100:0 és 95:5 térfogatarányok között) használunk. 6,3 g kivánt piridon-vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,49$ (9:1 térfogatarányú metanol/kloroform eleggyel futtatva). Röntgenspektrum: $m/z = 266$ ($M+1$).

2-13. példa

A megfelelő (II) általános képletű alkoholok oxidálással állítjuk elő a 2-13. példában felsorolt (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^2 hidrogénatomot és R^0 izopropilcsoportot jelent, míg R^1 az egyedi példákban felsorolt csoportokat jelenti. A reakciót az 1. példában leírtak szerint végezzük, az esetleges eltéréseket külön közöljük.

2. példa: R^1 = metilcsoport. A terméket az elegy be-
párlásával különítjük el, és kromatográfiával tisztítjuk.
Eluálószerként kloroform/metanol elegyeket (gradiens 100:0,
98:2 és 97:3 térfogatarányok között) használunk. 0,106 g kívánt
terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC: t_R =
= 7,01, "A" oszlop, k_R = 2, eluálószer: 5:1 térfogatarányú
viz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: m/z = 403.

Elemzés a $C_{16}H_{17}F_3O_5 \cdot 0,65 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 46,41 %, H: 4,45 %, F: 13,53 %
talált: C: 46,86 %, H: 4,58 %, F: 13,15 %

3. példa: R^1 = hidrogénatom. A reakcióelegy extrak-
ciós feldolgozását elhagyjuk. A reakcióelegyet kloroformmal
hígítjuk, és kromatográfiával tisztítjuk. Eluálószerként
kloroform/metanol elegyeket (gradiens 100:0, 97,5:2,5, 95:5
és 90:10 térfogatarányok között) használunk. 0,045 g kívánt
terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC:
 t_R = 5,20, "A" oszlop, k_R = 1,5, eluálószer: 85:15 térfogat-
arányú viz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: m/z = 389 ($M+1$).

Elemzés a $C_{15}H_{15}F_3O_5 \cdot 0,70 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 44,93 %, H: 4,12 %, F: 13,97 %
talált: C: 45,31 %, H: 4,51 %, F: 13,39 %

4. példa: R^1 = 1-naftil-etil-csoport. A reagenseket 0°C-on adagoljuk be, és az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet kloroformmal hígítjuk, és 1 N vizes sósavoldattal, 1 M vizes nátrium-hidroxid oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A vizes mosófolyadékokat egyesítjük, 1 M vizes sósavoldattal megsevanyítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A kloroformos és az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepárooljuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként hexán-izomerek/aceton elegyeket (gradiens 4:1, 3:1 és 2:1 térfogatarányok között) használunk. A terméket ismételt kromatográfiával tovább tisztítjuk, eluálószerként 96:2 térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyet használunk. 0,200 g kivánt vegyületet kapunk fehér, habszerű anyag formájában. TLC: R_f = 0,38 (95:5 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). HPLC: t_R = 6,44, "A" oszlop, Ph = 1, eluálószer: 1:1 térfogatarányú víz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: m/z = 529 ($M+1$).

Elemzés a $C_{26}H_{23}F_3N_4O_5 \cdot 1,20 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 56,77 %, H: 4,65 %, N: 10,18 %
talált: C: 56,98 %, H: 4,50 %, N: 10,01 %

5. példa: R^1 = fenilcsoport. Kloroform helyett etil-acetátot használunk, és az extrakció feldolgozás során a nátrium-hidrogén-karbonátos oldattal végzett mosást elhagyjuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 96:4 térfogatarányú kloroform/etanol elegyet használunk. 0,120 g kivánt vegyületet kapunk fehér, habszerű anyag formájában. TLC: R_f = 0,23 (95:5 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). HPLC: t_R = 7,06, "A" oszlop, Ph = 1,5, eluáló-

ezet: 3:1 térfogatarányu víz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: $m/z = 465$ ($+1$).

Elemzés a $C_{21}H_{19}F_3O_5 \cdot 0,75 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 52,78 %, H: 4,32 %, F: 11,72 %;
talált: C: 52,85 %, H: 4,54 %, F: 11,14 %.

6. példa: R^1 = fenetilesoport. A reagenseket $0^\circ C$ -on adagoljuk be, majd az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük. Kloroform helyett etil-acetátot használunk, és az extrakciós fellelgozás során elhagyjuk a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 98:2 térfogatarányu kloroform/metanol elegyet használunk. Az elkülönített anyagot kromatografálással tovább tisztítjuk, eluálószerként 99:1 térfogatarányu kloroform/metanol elegyet használunk. Az így kapott anyagot egy harmadik kromatografálással tisztítjuk tovább, eluálószerként 3:1 térfogatarányu hexán-izomerek/aceton elegyet használunk. 0,150 g kívánt terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC: $k'_R = 0,45$ (95:5 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). HPLC: $t_R = 5,98$, "A" oszlop, $K = 1,5$, eluálószer: 3:2 térfogatarányu víz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: $m/z = 453$ ($+1$).

Elemzés a $C_{23}H_{23}F_3O_5 \cdot 0,80 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 54,50 %, H: 4,89 %, F: 11,05 %;
talált: C: 54,51 %, H: 4,86 %, F: 10,82 %.

7. példa: R^1 = 2-(1-naftil)-etil-csoport. Kloroform helyett etil-acetátot használunk, és az extrakciós fellelgozás során elhagyjuk a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást. A terméket metanolos oldórészöléssel tisztítjuk. 0,101 g kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd

anyag formájában. TLC: $R_f = 0,47$ (95:5 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). HPLC: $t_R = 11,73$, "A" oszlop; $FR = 1,5$, eluálószer: 3:2 térfogatarányu víz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: $m/z = 343$ ($M+1$).

Elemzés a $C_{27}H_{25}F_3N_4O_5 \cdot 0,50 H_2O$ képlet alapján:
 számított: C: 58,80 %, H: 4,75 %, N: 10,16 %;
 talált: C: 58,76 %, H: 4,74 %, N: 9,58 %.

8. példa: $R^1 = 2$ -fenil-ciklopropil-csoport. Az extrakció feldolgozás során a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást elhagyjuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként hexán-izomerek/aceton elegyket (gradiens 3:1, 2:1 és 1:1 térfogatarányok között) használunk. 0,110 g kívánt terméket kapunk fehér, haboszerű anyag formájában. TLC: $R_f = 0,42$ (97:3 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). HPLC: $t_R = 5,95$, "A" oszlop, $FR = 1,5$, eluálószer: 2:3 térfogatarányu víz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: $m/z = 505$ ($M+1$).

Elemzés a $C_{24}H_{23}F_3N_4O_5 \cdot 0,50 H_2O$ képlet alapján:
 számított: C: 56,14 %, H: 4,71 %, N: 10,91 %;
 talált: C: 56,15 %, H: 4,86 %, N: 10,19 %.

9. példa: $R^1 =$ fenacilecsoport. Az extrakció feldolgozás során a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást elhagyjuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol elegyket (gradiens 98:2, 97:3 és 95:5 térfogatarányok között) használunk. A kapott anyagot etanol és éter eleggyel eldörzsöljük. 0,110 g kívánt terméket kapunk szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,26$ (95:5 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). HPLC: $t_R = 8,70$, "A" oszlop, $FR = 1,5$, eluálószer: 7:3 térfogatarányu víz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: $m/z = 507$ ($M+1$).

Elemzés a $C_{23}H_{31}F_3O_6 \cdot 0,20 H_2O \cdot 0,40 C_2H_5OH$ képlet alapján:

számított: C: 54,09 %, H: 4,54 %, F: 10,6 %

talált: C: 54,14 %, H: 4,64 %, F: 10,50 %.

10. példa: $R^1 = \alpha, \omega$ -dimetil-fenetil-csoport. Az extrakciós feldolgozás során a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást elhagyjuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként hexán-izomerek/aceton elegyet (gradiens 4:1, 3:1 és 2:1 térfogatarányok között) használunk. 0,190 g kívánt terméket kapunk barna, haboszerű anyag formájában. TLC: $R_f = 0,66$ (95:5 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). HPLC: $t_R = 6,78$, "A" oszlop, $FR = 1,5$, eluálószer: 55:45 térfogatarányú víz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: $m/z = 521 (M+1)$.

Elemzés a $C_{25}H_{27}F_3O_5$ képlet alapján:

számított: C: 57,59 %, H: 5,23 %, F: 10,76 %

talált: C: 57,55 %, H: 5,46 %, F: 10,41 %.

11. példa: $R^1 =$ tere-butoxi-karbonil-metil-csoport. Az extrakciós feldolgozás során a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást elhagyjuk, és 1 N vizes sósavoldat helyett 1:1 térfogatarányú 2 N vizes sósavoldat/vizes nátrium-klorid oldat elegyet használunk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 98:2 térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyet használunk. 0,030 g kívánt terméket kapunk törtfehér, haboszerű anyag formájában. TLC: $R_f = 0,48$ (95:5 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). HPLC: $t_R = 9,58$, "A" oszlop; $FR = 1,5$, 7:3 térfogatarányú víz/acetonitril eleggyel eluálva. Tömegspektrum: $m/z = 447$.

Elemzés a $C_{21}H_{25}F_3N_4O_7$ 0,20 C_6H_{14} képlet alapján:
 számított: C: 51,31 %, H: 5,39 %, N: 10,78 %,
 talált: C: 51,08 %, H: 5,30 %, N: 10,34 %.

12. példa: R^1 = metoxi-karbonil-metil-csoport. Az extrakciós feldolgozás során a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást elhagyjuk, és 1 N vizes sósavoldat helyett 1:1 térfogatarányu 2 N vizes sósavoldat/vizes nátrium-klorid oldat elegyet használunk. A vizes fázisokat egyesítjük, nátrium-kloriddal telítjük, és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázisokat egyesítjük, szárítjuk, majd bepároljuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol elegyeket (gradiens 98:2 és 97:3 térfogatarányok között) használunk. 0,110 g kívánt terméket kapunk törtfehér, habszerű anyag formájában. TLC: R_f = 0,46 (95:5 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). HPLC: t_R = 7,15, "A" oszlop, VR = 1,0, eluálószer: 3:1 térfogatarányu víz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: m/z = 461 ($M+1$).

Elemzés a $C_{18}H_{19}F_3N_4O_7$ képlet alapján:
 számított: C: 46,96 %, H: 4,16 %, N: 12,17 %,
 talált: C: 47,29 %, H: 4,40 %, N: 11,76 %.

13. példa: R^1 = benzil-oxi-karbonil-metil-csoport. Az extrakciós feldolgozás során a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást elhagyjuk, és 1 N vizes sósavoldat helyett 1:1 térfogatarányu 2 N vizes sósavoldat/vizes nátrium-klorid oldat elegyet használunk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol elegyeket (gradiens 98:2 és 97:3 térfogatarányok között) használunk. 0,210 g kívánt terméket kapunk törtfehér, habszerű anyag formájában. TLC: R_f = 0,47 (95:5 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). HPLC: t_R = 8,91, "A" oszlop,

FR = 1,5, eluálószer: 3:1 térfogatarányu víz/acetonitril elegy.
Tömegspektrum: $m/z = 537 (M+1)$.

Elemzés a $C_{24}H_{23}F_3N_4O_7$ képlet alapján:
számított: C: 53,73 %, H: 4,32 %, N: 10,44 %;
talált: C: 53,44 %, H: 4,44 %, N: 10,30 %.

A 2-13. példában kiindulási anyagokként felhasználított (II) általános képletű alkoholekat a következőképpen állítjuk elő:

2.2.-13.2. példa

2-(3-/Benzil-oxi-karbonil-amino/-4-karboxi-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-/terc-butil-dimetil-amilil-oxi/-),3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamidból állítjuk elő az alábbiakban felsorolt (II) általános képletű alkoholek - a képletben R^2 hidrogénatomot, R^0 isopropilesoportot, R^1 pedig az egyes példákban külön feltüntetett csoportokat jelenti - terc-butil-dimetil-amilil-étert. Az 1. példa h) lépésében leírtak szerint járunk el; az esetleges eltéréseket az egyes példákban külön közöljük.

2.2. példa R^1 = metilesoport. Benzil-amin helyett 4 mólekvalens metil-amin-hidrokloridot használunk, és savmegkötőszerként 5 ekvivalens 4-metil-moxfolint alkalmazunk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként kloroform/metanol elegyeket (gradiens 100:0, 99:1, 98:2, 97:3, 95:5 térfogatarányok között) használunk. Fehér szilárd anyag formájában 0,344 g kívánt terc-butil-dimetil-amilil-étert kapunk. TLC: $R_f = 0,63$ (5:95 térfogatarányu metanol/kloroform elegygel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 519 (M+1)$.

3.g. példa R^1 = hidrogénatom. 1-Hidroxibenzotriazol és benzil-amin helyett 1-hidroxibenzotriazol/ammónia komplexet használunk. Az extrakcióhoz oldószerként etil-acetát helyett kloroformot használunk. A termék elkülönítése során az elegyet először dimetil-formamidban 120°C -on tartjuk, majd bepároljuk. A kapott anyagot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként kloroform/metanol elegyket (gradiens 100:0, 97,5:2,5 és 95:5 térfogatarányok között) használunk. 0,285 g kívánt tere-butil-dimetil-amilil-étert kapunk törtfehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,43$ (1:9 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 505$ ($M+1$).

4.g. példa R^1 = 1-naftil-metil-csoport. Benzil-amin helyett 1-naftil-metil-amint használunk, és a második extrakció feldolgozási műveletsorból elhagyjuk az 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal végzett mosást. Az így kapott 0,580 g terméket további tisztítás nélkül használjuk fel. TLC: $R_f = 0,71$ (97:3 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 645$ ($M+1$).

5.g. példa R^1 = fenilcsoport. Benzil-amin helyett anilint használunk, és a második extrakció feldolgozási műveletsorból elhagyjuk az 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal végzett mosást. A kapott 0,450 g terméket további tisztítás nélkül használjuk fel. TLC: $R_f = 0,33$ (2:1 térfogatarányu hexán-isomerek/aceton eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 581$ ($M+1$).

6.g. példa R^1 = fenetil-csoport. Benzil-amin helyett 2-fenetil-amint használunk, és a második extrakció feldolgozási műveletsorból elhagyjuk az 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal végzett mosást. A kapott 0,510 g terméket további tisz-

titán nélkül használjuk fel. TLC: $R_f = 0,75$ (97:3 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 609$ ($M+1$).

7.a. példa $R^1 = 2-(1\text{-naftil})\text{-etil-esoport}$. Benzil-amin helyett 2-(1-naftil)-etil-amint használunk. A második extrakciós műveletsorból elhagyjuk az 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal végzett mosást, és 1 N vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott 0,480 g terméket további tisztítás nélkül használjuk fel. TLC: $R_f = 0,57$ (97:3 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 659$ ($M+1$).

A reagensként felhasznált 2-(1-naftil)-etil-amint a következőképpen állítjuk elő:

1,85 g 2-(1-naftil)-acetamid 30 ml tetrahidrofuran-nal készített szuszpenziójába 20 ml 1,0 mólus tetrahidrofuranos lítium-alumínium-hidrid oldatot eszegeztetünk. A gázfejlődés megakadása után az elegyet 2 óráig át visszafolyatás közben forraljuk, majd 0°C -re hűtjük, és az elegybe 2,9 ml vizet eszegeztetünk. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott maradékot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként kloroform/metanol/ammónium-hidroxid elegyeket (gradiens 100:0:0, 9:1:0 és 9:1:0,1 térfogatarányok között) használunk. Félig szilárd anyag formájában 0,240 g 2-(1-naftil)-etil-amint kapunk. TLC: $R_f = 0,09$ (95:5 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 172$ ($M+1$).

8.a. példa $R^1 = 2\text{-fenil-ciklopropil-esoport}$. Benzil-amin helyett 2-fenil-ciklopropil-amin-hidrokloridot használunk, és savmegkötőszerként 2,1 mólekvalens 4-metil-morfolint alkalmazunk. A második extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk az 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal

végzett mosást, és 1 N vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A terméket metanol és éter eleggyével eldörzsöljük.

0,300 g kivánt *tert*-butil-dimetil-szilil-étert kapunk. TLC: $R_f = 0,51$ (97:3 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 621 (M+1)$.

2.a. példa: $R^1 =$ fenacilcsoport. Benzil-amin helyett fenacil-amint használunk. A második extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk a vizes 1 N nátrium-hidroxid oldattal végzett mosást, és 1 N vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott 0,490 g terméket további tisztítás nélkül használjuk fel. TLC: $R_f = 0,50$ (97:3 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 623 (M+1)$.

10.a. példa: $R^1 = \alpha, \alpha$ -dimetil-fenetil-csoport. Benzil-amin helyett α, α -dimetil-fenetil-amint használunk. A második extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk az 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal végzett mosást, és 1 N vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott 0,440 g terméket további tisztítás nélkül használjuk fel. TLC: $R_f = 0,74$ (97:3 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 637 (M+1)$.

11.a. példa: $R^1 =$ *tert*-butoxi-karbonil-metil-csoport. Benzil-amin helyett *tert*-butil-glicint használunk. A második extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk az 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal végzett mosást, és 1 N vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott 0,420 g terméket további tisztítás nélkül használjuk fel. TLC: $R_f = 0,59$ (97:3 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 619 (M+1)$.

12.a. példa: $R^1 =$ metoxi-karbonil-metil-csoport. Benzil-amin helyett metil-glicin-hidrokloridot használunk,

és savmegkötőszerként 2,1 mólekviivalens 4-metil-morfolint alkalmazunk. A második extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk az 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal végzett mosást, és 1 N vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott 0,390 g terméket további tisztítás nélkül használjuk fel. TLC: $R_f = 0,55$ (97:3 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 557 (M+1)$.

13.a. példa: R^1 = benzil-oxi-karbonil-metil-csoport. Benzil-amin helyett benzil-glicin-hidrokloridot használunk, és savmegkötőszerként 2,1 mólekviivalens 4-metil-morfolint alkalmazunk. A második extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk az 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal végzett mosást, és 1 N vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott 0,550g terméket további tisztítás nélkül használjuk fel. TLC: $R_f = 0,82$ (95:5 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 653 (M+1)$.

2.b.-13.b. példák

A 2.a.-13.a. példákban ismertetett tere-butyl-dimetil-szilil-éterekből az alábbi példákban leírt módszerekkel alakítjuk ki a (II) általános képletű alkoholekat, amelyekben R^2 hidrogénatomot, R^0 isopropilcsoportot, R^1 pedig az egyes példákban megadott csoportokat jelenti.

2.b. példa: R^1 = metilcsoport. A 2.a. példa szerint kapott terméket az 1. példa 1) pontjában leírt módszerrel alakítjuk át a megfelelő alkohollá. Az ott leírtaktól annyiban térünk el, hogy a reakcióelegyet extrakcióval dolgozzuk fel, majd az extraktumot bepároljuk. A kapott terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként metanol/kloroform elegyet (gradiens 0:100 és 3:97 térfogatarányok között) használunk. 0,243 g kivánt alkoholt kapunk fehér szilárd anyag for-

májában. TLC: $R_f = 0,25$ (5:95 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 405$ ($M+1$).

Elemzés a $C_{16}H_{19}N_4O_5F_3$ képlet alapján:

számított: C: 47,53 %, H: 4,74 %, N: 13,9 %;

talált: C: 47,24 %, H: 4,81 %, N: 13,52 %.

3.b. példa R^1 = hidrogénatom. 0,270 g, a 3.a. példa szerint kapott termék 7 ml 6:1 térfogatarányu acetonitril/tetrahidrofurán eleggyel készített oldatához 0,535 ml 50 %-os vizes hidrogén-fluorid oldatot adunk. Az elegyet 19 órán át keverjük, majd újabb 0,535 ml vizes hidrogén-fluorid oldatot adunk hozzá. Újabb 2 órák keverés után az elegyhez ismét 1 ml vizes hidrogén-fluorid oldatot adunk. A reakcióelegyet 3 órák át keverjük, majd 5 ml metanollal hígítjuk, és 16 órák át keverjük. Az elegyhez 1 g szilikagél adunk, és a kapott elegyet bepároljuk. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként kloroform/metanol elegyet (gradiens 100:0, 97,5:2,5, 95:5 és 0:100 térfogatarányok között) használunk. Fehér szilárd anyag formájában 0,170 g kívánt alkoholt kapunk, amit további eszencitálás nélkül használunk fel.

4.b. példa R^1 = 1-naftil-metil-csoport. 0,570 g, a 4.a. példa szerint kapott termék 9 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 1,33 ml 1,0 móles tetrahidrofurános tetra-butil-ammonium-fluorid oldatot adunk. A reakcióelegyet 1 órák át 0°C -on keverjük, majd etil-acetáttal hígítjuk. A kapott elegyet 1 h vizes sósavoldattal, vizes nátrium-klorid oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül ismét vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 97:3 térfogatarányu kloroform/metanol elegyet

használunk. A kapott anyagot kloroform és metanol elegyből kristályosítjuk. Szilárd anyag formájában 0,443 g kivánt alkoholt kapunk. TLC: $R_f = 0,18$ (3:97 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 531 (M+1)$.

5.b. példa: $R^1 =$ fenilcsoport. Ezt a vegyületet a 4.b. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő az 5.a. példa szerint kapott termékből, ezzel a különbséggel, hogy az extrahálás feldolgozási műveletsorból elhagyjuk a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást. A vizes mosófolyadékokat egyesítjük, nátrium-kloriddal telítjük, majd kloroformmal extraháljuk. Ezt az extraktumot egyesítjük az etil-acetátos fázissal, és az elegyet szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 95:5 térfogatarányu kloroform/metanol elegyet használunk. 0,340 g kivánt alkoholt kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,19$ (95:5 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 467 (M+1)$.

6.b. példa: $R^1 =$ fenetilecsoport. Ezt a vegyületet a 4.b. példában leírtak szerint állítjuk elő a 6.a. példa szerint kapott termékből, ezzel a különbséggel, hogy az extrahálás feldolgozási műveletsorból elhagyjuk a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást. A kapott anyagot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 97:3 térfogatarányu kloroform/metanol elegyet használunk. 0,300 g kivánt alkoholt kapunk szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,16$ (97:3 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 495 (M+1)$.

7.b. példa: $R^1 =$ 2-(1-naftil)-etil-csoport. Ezt a vegyületet a 4.b. példában leírtak szerint állítjuk elő a 7.a. példa szerint kapott termékből, ezzel a különbséggel, hogy az

extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást, és 1 M vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott anyagot metanolos eldörzsöléssel tisztítjuk. 0,130 g kívánt alkoholt kapunk szilárd termék formájában. TLC: $R_f = 0,43$ (95:5 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 545 (M+1)$.

8.b. példa $R^1 = 2$ -fenil-ciklopropil-csoport. Ezt a vegyületet a 4.b. példában leírtak szerint állítjuk elő a 8.a. példa szerint előállított termékéből, azaz a különbséggel, hogy az extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást, és 1 M vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott anyagot metanol és éter eleggyével eldörzsölve tisztítjuk. Szilárd anyag formájában 0,207 g kívánt alkoholt kapunk. TLC: $R_f = 0,17$ (95:5 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 507 (M+1)$.

9.b. példa $R^1 =$ fenacilcsoport. Ezt a vegyületet a 4.b. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a 9.a. példa szerint előállított termékéből, azaz a különbséggel, hogy az extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást, és 1 M vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott anyagot kloroform, metanol és éter eleggyéből végzett kristályosítással tisztítjuk. Fehér szilárd anyag formájában 0,245 g kívánt alkoholt kapunk. TLC: $R_f = 0,17$ (95:5 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 509 (M+1)$.

10.b. példa: $R^1 = \alpha, \alpha$ -dimetil-fenetil-csoport. Ezt a vegyületet a 4.b. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a 10.a. példa szerint kapott termékéből, ezzel a különbséggel, hogy az extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást, és 1 N vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként hexán-isomerek/aceton elegyeket (gradiens 4:1, 3:1 és 2:1 térfogat-arányok között) használunk. Sárga, haboszerű anyag formájában 0,260 g kívánt alkoholt kapunk. TLC: $R_f = 0,15$ (97:3 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 523 (M+1)$.

11.b. példa: $R^1 =$ tere-butoxi-karbonil-metil-csoport. Ezt a vegyületet a 4.b. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a 11.a. példa szerint kapott termékéből, ezzel a különbséggel, hogy az extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást, és 1 N vizes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként hexán-isomerek/aceton elegyeket (gradiens 2:1 és 1:1 térfogatarányok között) használunk. 0,210 g kívánt alkoholt kapunk szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,14$ (97:3 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 449 (M+1)$.

12.b. példa: $R^1 =$ metoxi-karbonil-metil-csoport. Ezt a vegyületet a 4.b. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a 12.a. példa szerint kapott termékéből, ezzel a különbséggel, hogy az extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást, 1 N vizes sósavoldat helyett vizet használunk, és az

egyesített vízes mosófolyadékokat kloroformmal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként hexán-izomerek/aceton elegyeket (gradiens 1:1 és 1:2 térfogat-arányok között) használunk. A kapott anyagot etanol és víz elegyével előőrseöljük. 0,240 g kívánt alkoholt kapunk eszszinű szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,08$ (97:3 térfogat-arányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 463 (M+1)$.

13.^a példa: R^1 = benzil-oxi-karbonil-metil-csoport. Ezt a vegyületet a 4.b. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a 13.a. példa szerint kapott termékéből, azaz a különbséggel, hogy az extrakció feldolgozási műveletsorából elhagyjuk a vízes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást, és 1 M vízes sósavoldat helyett vizet használunk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként hexán-izomerek/aceton elegyet használunk (gradiens 2:1 és 1:1 térfogatarányok között). 0,260 g kívánt alkoholt kapunk törtfehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,30$ (95:5 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 539 (M+1)$.

14. példa

2-(3-/2-Merfolino-etil/-2,4,8-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido/3,4-d/pirimidin-7-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropil-2-exo-propil)-acetamid előállítás

Ezt a vegyületet a 14. példa b) pontjában leírtak szerint előállított alkohelből alakítjuk ki. Az 1. példában ismertetett módon járunk el, a következő eltérésekkel: a vízes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást elhagyjuk; az extrakció feldolgozás során 1 M vízes sósavoldat he-

lyett telített vizes ammónium-klorid oldatot használunk; a vizes fázisokat (mosófolyadékokat) egyesítjük, nátrium-hidroxiddal pH 8 értékre lugesítjük, és kloroformmal extraháljuk; és az egyesített kloroformos fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 90:10:1 térfogatarányú kloroform/metanol/ammónium-hidroxid elegyet használunk. A kapott anyagot kromatografálással tovább tisztítjuk, eluálószerként hexán-izomerek/aceton elegyeket (gradiens 1:1, 1:2, 1:3 és 0:1 térfogatarányok között) használunk. Az így kapott anyagot kromatografálással tovább tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol elegyet (gradiens 100:0 és 99:1 térfogatarányok között) használunk. 0,40 g cím szerinti vegyületet kapunk narancssárga olaj formájában. TLC: $R_f = 0,23$ (90:10:1 térfogatarányú kloroform/metanol/ammónium-hidroxid eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 502 (M+1)$.

Elemzés a $C_{21}H_{26}F_3N_5O_6 \cdot 0,70 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 49,07 %, H: 5,37 %, F: 13,62 %;
talált: C: 49,17 %, H: 5,29 %, F: 13,40 %.

A 14. példa szerinti eljárásban kiindulási anyagként felhasznált alkoholt a következőképpen állítjuk elő:

- a) 2-(3-/2-Morfolino-etil/-2,4,6-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-/terc-butyl-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítás:

0,500 g, az 1. példa g) pontja szerint előállított karbonsav, 0,318 ml 2-morfolino-etil-amin és 0,220 g 1-hidroxil-benzotriazol-hidrát 5 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 0,172 g 1-/3-(dimetil-amino)-propil/-3-etil-karbodiimidet adunk, és a reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékle-

ten keverjük. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd 1 N vizes sósavoldattal, 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A savas mosófolyadékokat nátrium-kloriddal telítjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglugosítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos és az etil-acetátos fázisokat egyesítjük, szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot 5 ml dimetil-formamidben oldjuk, és az oldatot 2 órán át 120°C-on tartjuk. Az oldatot kloroformmal elegyítjük, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. 0,400 g kívánt biciklusos vegyületet kapunk barna, olajos anyag formájában. Ezt a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel. TLC:

$R_f = 0,43$ (5:95 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 618 (M+1)$.

b) 2-(3-/2-Morfolino-etil/-2,4,8-trioxa-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-isopropil-propil)-acetamid előállítása:

Ezt a vegyületet a 4.b. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a 14. példa a) pontjában leírtak szerint kapott termékből, ezzel a különbséggel, hogy az extrakciós feldolgozási műveletekből elhagyjuk az 1 N vizes sósavoldattal és a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként hexán-izomerek/aceton elegyeket (gradiens 1:1, 1:2 és 0:1 térfogatarányok között) használunk. 0,240 g kívánt alkoholt kapunk szilárd anyag formájában. A termék eserszínű hab. TLC: $R_f = 0,31$ (95:5 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 504 (M+1)$.

15. példa

2-(3-/4-Metoxi-benzil/-2,4,6-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido/3,4-d7pirimidin-7-ill)-N-(3,3,3-trifluor-1-izopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítás

Est a vegyületet az 1. példában leírt módszerrel állítjuk elő a 15. példa c) pontjában közltek szerint kapott termékéből, azzal a különbséggel, hogy az extrakciós feldolgozás során kloroform helyett etil-acetátot használunk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként kloroform/metanol elegyeket (gradiens 100:0 és 97,5:2,5 térfogatarányok között) használunk. 0,170 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,29$ (95:5 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). HPLC: $t_R = 8,35$, "A" oszlop, $FR = 2$, eluálószer: 7:3 térfogatarányú víz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: $m/z = 509$ ($M+1$).

Elemzés a $C_{23}H_{23}F_3N_4O_6$ képlet alapján:

számított: C: 54,33 %, H: 4,56 %, F: 11,02 %;

talált: C: 53,90 %, H: 4,60 %, F: 10,75 %.

A 15. példában ismertetett eljárásban kiindulási anyagként felhasznált alkoholt a következőképpen állítjuk elő:

a) 2-(3-/Benzil-oxi-karbonil-amino/-4-/4-metoxi-benzil-amino-karbonil/-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-acetamid előállítása:

0,550 g, az 1. példa g) pontja szerint előállított károssav, 0,234 ml 4-metoxi-benzil-amin és 0,241 g 1-hidroxibenzotriazol-hidrát 5 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 0,189 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbohidimid-hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd kloroformmal hígítjuk. A kapott ele-

gyet 1 l vízes sósavoldattal, 1 l vízes nátrium-hidroxid oldattal, végül vízes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként aceton/hexán-izomerek elegyét használunk (gradiens 25:75 és 35:65 térfogatarányok között). 0,566 g kívánt amidvegyületet kapunk szilárd termék formájában. TLC: $R_f = 0,52$ (5:95 térfogatarányú metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 733$ ($M+1$).

b) 2-(3-/4-metoxi-benzil/-2,4,6-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítás:

0,550 g, a 15. példa a) pontja szerint kapott termék 8 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 2 órán át 120°C -on tartjuk, majd az oldatot bepároljuk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként aceton/hexán-izomerek elegyét (gradiens 20:80, 25:75 és 30:70 térfogatarányok között) használunk. 0,469 g kívánt biciklusos vegyületet kapunk törtfehér, haboszerű anyag formájában. TLC: $R_f = 0,49$ (3:7 térfogatarányú aceton/hexán-izomerek eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 625$ ($M+1$).

c) 2-(3-/4-metoxi-benzil/-2,4,6-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-isopropil-propil)-acetamid előállítás:

Ezt a vegyületet 0,460 g, a 15. példa b) pontja szerint kapott termékből állítjuk elő a 4.b. példában leírt eljárással, ezzel a különbséggel, hogy a reakciót 0°C helyett szobahőmérsékleten végesszük. 0,350 g kívánt alkoholt kapunk,

amit további tisztítás nélkül használunk fel. TLC: $R_f = 0,23$ (1:1 térfogatarányu hexán-izomerek/aceton eleggyel futtatva).
Tömegspektrum: $m/z = 511 (M+1)$.

16. példa

2-(3-/4-Metoxi-benzil/-2,4,8-trioxo-6-fenil-
-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-yl)-N-(3,3,3-
-trifluor-1-isopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítás

0,710 g, a 16. példa h) pontja szerint kapott alko-
hol 30 ml 1:1 térfogatarányu dimetil-szulfoxid/toluol elegy-
gyel készített oldatához 2,32 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-
-3-etil-karbedimid-hidrokloridot adunk. Az elegyet 0°C -ra hűt-
jük, és 0,40 ml 2,2-diklór-acetsavat adunk hozzá. A reakció-
elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-ace-
tát és 1 M vizes sósavoldat között megosszlatjuk. A szerves
fázist 1 M vizes sósavoldattal, vizes nátrium-klorid oldattal,
telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül is-
mét vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd be-
pároljuk. A terméket kromatográfiával tisztítjuk, eluálószer-
ként metanol/kloroform elegyeket (gradiens 1:99 és 3:97 térf-
ogatarányok között) használunk. 0,38 g eim szerinti vegyületet
kapunk törtfehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,38$
(3:97 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva).
Tömegspektrum: $m/z = 585 (M+1)$.

Elemzés a $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$ 0,80 CH_3OH képlet alapján:
számított: C: 58,66 %, H: 4,99 %, N: 9,18 %
talált: C: 59,04 %, H: 5,38 %, N: 8,68 %.

A 16. példában leírt szintézisben kiindulási anyag-
ként felhasznált alkoholt a következőképpen állítjuk elő:

a) (p-Klór-benzilidin)-dimetil-ammonium-klorid elő-

állítás:

20,0 g N,N-dimetil-benzamid 150 ml diklór-metánnal készített oldatához 30,0 ml oxalil-kloridot adunk, és az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot bepároljuk, és a maradékot hexán-izomereleggyel hígítjuk. Az elegyet szilárd anyag kiválásáig erőlyesen keverjük, majd az oldószert dekantáljuk. A maradékot hexán-izomereleggyel, ezután éterrel eldörzsöljük, végül bepároljuk. Nedvességre érzékeny, fehér szilárd anyagot kapunk, amit felhasználásig csökkentett nyomáson tárolunk. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

b) (2-/Etoxi-karbonil/-3-/dimetil-amino/-3-fenil-2-propenilidén)-malonsav-dimetil-észter előállítás:

8,0 g 60 tömeg %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót hexán-izomereleggyel mosunk, majd a nátrium-hidridet 300 ml tetrahidrofuranban szuszpendáljuk. A szuszpenzióhoz keverés közben, 0°C-on 40,0 g, az 1. példa j) pontja szerint előállított terméket adunk. Az elegyet 4,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 0°C-ra hűtjük, és az elegyhez a 16. példa a) pontja szerint kapott termék 100 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenzióját adjuk. A kapott elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet 1000 ml szilikagélen átsűrjük, és a szűrőleplenyt éterrel addig eluáljuk, amíg a szűrletben sárga elszíneződés már nem jelenik meg. A kapott éteres oldatot bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük és szűrjük. 13,1 g diént kapunk sárga kristályok formájában. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot kromatográfiával tisztítjuk. Eluálószerként 1:1 térfogatarányu hexán-izomerek/éter elegyet használunk. A terméket tartalma-

zó frakciókat egyesítjük, és külső melegítés nélkül bepároljuk. A koncentrátumból további 8,5 g termék kristályosodik ki. TLC: $R_f = 0,29$ (7:3 térfogatarányu éter/hexán-izomerek eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 362$ ($M+1$).

c) 2-(4-/Etoxi-karbonil/-3-/metoxi-karbonil/-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítás:

18,0 g, a 16. példa b) pontja szerint kapott termék és 18,0 g, az 1. példa c) pontja szerint kapott aminvegyület elegyét 8 órán át 133 Pa nyomáson 120°C -on tartjuk. Az elegyhez további 6,0 g aminvegyületet adunk, és még 16 órán át 133 Pa nyomáson 120°C -on tartjuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük. A kapott anyagot éterben felvesszük. Az oldatot 1 M vizes sósavoldattal, 1 M vizes nátrium-hidroxid oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, 1:1 arányu kálium-karbonát/nátrium-szulfát elegy fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként éter/hexán-izomerek elegyeket (gradiens 40:60, 50:50, 55:45, 60:40, 70:30 és 100:0 térfogatarányok között) használunk. A szennyezett frakciókat kromatografálással újra tisztítjuk, eluálószerként éter/hexán-izomerek elegyeket (gradiens 50:50, 55:45, 60:40, 70:30 és 80:20 és 100:0 térfogatarányok között) használunk. A kapott anyagot egyesítjük az első kromatografáló oszlopról elkülönített tiszta anyaggal. 14,9 g kívánt terméket kapunk szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,41$ (3:7 térfogatarányu acetón/hexán-izomerek eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 627$ ($M+1$).

d) 2-(3-Karboxi-4-/etoxi-karbonil/-2-oxo-6-fenil-
-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-/terc-butil-dimetil-
-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-
-acetamid előállítása:

14,9 g, a 16. példa c) pontja szerint kapott termék és 7,49 g vízmentes litium-jodid 250 ml piridinnel készített oldatát 4 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet éterrel hígítjuk, 1 M vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük. Az oldatot 6 M vizes sósavoldattal, 1 M vizes sósavoldattal, majd vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, ezután bepároljuk. A terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként metanol/kloroform elegyet (gradiens 0:100, 5:95, 10:90, 15:85, 20:80, 30:70 és 50:50 térfogatarányok között) használunk. 13,1 g kívánt karbonsavat kapunk szürke, habszerű anyag formájában. TLC: $R_f = 0,56$ (5:95:1 térfogatarányu metanol/kloroform/ecetsav eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 631 (M+1)$.

e) 2-(3-/Benzil-oxi-karbonil-amino/-4-/etoxi-karbonil/-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-acetamid előállítása:

31,1 g, a 16. példa d) pontja szerint kapott karbonsav, 6,91 ml difenil-foszforil-oxid, 4,74 ml trietil-amin és 3,77 ml benzil-alkohol 200 ml p-dioxánnal készített oldatát 4 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd az elegyet bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük. Az oldatot 1 M vizes sósavoldattal, vizes nátrium-klorid oldattal, 1 M vizes nátrium-hidroxid oldattal, majd ismét vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, 1:1 arányu kálium-karbonát/nátrium-szulfát

elegy fölétt szárítjuk, ezután bepároljuk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 15:85 térfogatarányu etil-acetát/hexán-izomerek elegyet használunk. 12,8 g kívánt terméket kapunk csereszínű, félig szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,36$ (3:7 térfogatarányu etil-acetát/hexán-izomerek eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 718$ ($M+1$).

f) 2-(3-/Benzil-oxi-karbonil-amino/-4-karboxi-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-acetamid előállítása:

11,0 g, a 16. példa e) pontja szerint kapott termék 270 ml 100:35 térfogatarányu etanol/víz eleggyel készített oldatához 0°C -on 0,674 g litium-hidroxid-monohidrátot adunk. Az elegyet 4 órán át keverjük, majd újabb 0,674 g litium-hidroxid-monohidrátot adunk hozzá. Az elegyet éterrel hígítjuk, 1 l vízes sósavoldattal és vízes nátrium-klorid oldattal mosuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként metanol/kloroform/ecetsav elegyeket (gradiens 0:100:0, 2,5:97,5:0, 5:95:0 és 5:95:1 térfogatarányok között) használunk. 5,6 g kívánt karbonsavat kapunk törtfehér, haboszerű anyag formájában. TLC: $R_f = 0,30$ (1:9 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 690$ ($M+1$).

g) 2-(3-/4-Metoxi-benzil/-2,4,6-trioxo-6-fenil-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-acetamid előállítása:

1,50 g, a 16. példa f) pontja szerint kapott karbonsav, 0,57 ml 4-metoxi-benzil-amin és 0,588 g 1-hidroxi-

-bensotriazol-hidrát 15 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 0,501 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet etil-acetátban oldjuk, 1 N vizes sósavoldattal, vizes nátrium-klorid oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd ismét vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 15 ml dimetil-formamidban oldjuk, és az oldatot 2,5 órán át 120°C-on tartjuk. Az elegyet etil-acetátban felveszük. Az oldatot 1 N vizes sósavoldattal, vizes nátrium-klorid oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd ismét vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 8:2 térfogatarányú hexán-izomerek/aceton elegyet használunk. 0,940 g kívánt bicyklusos vegyületet kapunk halványsárga, haboszerű anyag formájában. TLC: $R_f = 0,35$ (8:2 térfogatarányú hexán-izomerek/aceton eleggyel futtatva).
Tömegspektrum: $m/z = 701$ ($M+1$).

b) 2-(3-/4-Metoxi-benzil/-2,4,6-triokso-6-fenil-
-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-
-7-yl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-isopropil-
-propil)-acetamid előállítása:

0,920 g, a 16. példa g) pontja szerint kapott termék 15 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 1,58 ml 1,0 mólos tetrahidrofurános tetrabutil-ammonium-fluorid oldatot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként kloroform/metanol elegyetet (gradiens 97:3 és 35:5 térfogatarányok között) használunk. 0,730 g ki-

vánt alkoholt kapunk türtfőhőz szilárd anyag formájában.

TLC: $R_f = 0,20$ (5:95 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 587 (M+1)$.

17. példa

2-(3-Metil-2,4,8-trioxo-6-fenil-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítás

Ezt a vegyületet a 17. példa b) pontjában leírtak szerint kapott termékéből állítjuk elő. A 16. példában ismertetett eljárást követjük, azsal a különbséggel, hogy a mosáshoz használt 1 N vizes sósvoldat - telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat - vizes nátrium-klorid oldat folyadéksor helyett 1:1 térfogatarányu 1 N vizes sósvoldat/vizes nátrium-klorid oldat elegyet használunk. A kapott terméket kromatografálásal tisztítjuk, eluálószerként 2:98 térfogatarányu metanol/kloroform elegyet használunk. 0,197 g cim szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

TLC: $R_f = 0,40$ (5:95 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). HPLC: $t_R = 4,76$, "A" oszlop, $FR = 2$, eluálószer: 65:35 térfogatarányu víz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: $m/z = 479 (M+1)$, 310.

Elemzés a $C_{22}H_{21}F_3N_4O_5 \cdot 1,2 H_2O$ képlet alapján:
 számított: C: 52,84 %, H: 4,71 %, F: 11,20 %;
 talált: C: 52,81 %, H: 4,72 %, F: 10,79 %.

A 17. példa szerinti eljárásban kiindulási anyagként felhasznált alkoholt a következőképpen állítjuk elő:

a) 2-(3-Metil-2,4,8-trioxo-6-fenil-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-tri-

fluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítása:

Est a vegyületet a 16. példa f) pontjában ismeretett termékéből állítjuk elő a 16. példa g) pontjában leírt eljárással, ezzel a különbséggel, hogy 4-metoxi-benzil-amin helyett 4 mólekviivalens metil-amin-hidrokloridot használunk, és savmegkötőszerként 5 ekviivalens 4-metil-morfolint alkalmazunk. 0,610 g kívánt biciklusos vegyületet kapunk, amit tisztítás nélkül használunk fel. TLC: $R_f = 0,54$ (4:6 térfogatarányu hexan-isomerek/aceton eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 595 (M+1)$.

b) 2-(3-metil-2,4,8-trioxo-6-fenil-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-isopropil-propil)-acetamid előállítás:

A 17. példa a) pontja szerint kapott terméket a 16. példa h) pontjában leírt eljárással alakítjuk át a kívánt alkohollá. A kapott anyagot kromatográfiával tisztítjuk, elválószerként 5:95 térfogatarányu metanol/kloroform elegyet használunk. 0,330 g kívánt alkoholt kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,29$ (5:95 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 481 (M+1)$.

Elemzés a $C_{22}H_{23}F_3N_4O_5 \cdot 1,6 H_2O$ képlet alapján:
 számított: C: 51,88 %, H: 5,18 %, N: 11,00 %;
 talált: C: 51,79 %, H: 4,96 %, N: 10,81 %.

18. példa

2-(3-metil-2,4,8-trioxo-6-fenil-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropil-2-oxo-propil)-acetamid előál-

Lítés

Ezt a vegyületet a 18. példa b) pontjában leírt termékéből kiindulva állítjuk elő a 16. példában ismertetett eljárással. A kapott anyagot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 1:99 térfogatarányu metanol/kloroform elegyet használunk. 0,215 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,42$ (2,5:97,5 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). HPLC: $t_R = 6,09$, "A" oszlop, $V_R = 3$, eluálószer: 1:1 térfogatarányu víz/acetonitril elegy. Tömegspektrum: $m/z = 597 (M+1)$.

Elemzés a $C_{31}H_{31}F_3N_4O_5 \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 61,48 %, H: 5,32 %, N: 9,25 %;
talált: C: 61,35 %, H: 5,34 %, N: 8,98 %.

A 18. példa szerinti eljárásban kiindulási anyagként felhasznált alkoholt a következőképpen állítjuk elő:

a) 2-(3- α , α -Dimetil-fenetil/-2,4,8-trioxo-6-fenil-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4- β]pirimidin-7-yl)-4-(2-terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítása:

Ezt a vegyületet a 16. példa f) pontja szerint kapott termékéből állítjuk elő a 16. példa g) pontjában leírt eljárással, ezzel a különbséggel, hogy 4-metoxi-benzil-amin helyett α , α -dimetil-fenetil-amint használunk. A kapott anyagot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként éter/hexán-izomerek elegyeket (gradiens 70:30 és 80:20 térfogatarányok között) használunk. 0,520 g kívánt bicyklusos vegyületet kapunk sárga, olajos anyag formájában. TLC: $R_f = 0,51$ (2,5:97,5 térfogatarányu metanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömeg-

spektrum: $m/z = 713 (M+1)$.

A reakció során 0,21 g kisebb R_f -értékű anyag is képződik, ami fizikai állandói alapján azonos a 18. példa b) pontja szerint előállított termékkel.

b) 2-(3- α,α -Dimetil-fenetil/-2,4,8-trioxo-6-fenil-
-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido/3,4-d/ pirimidin-7-
-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-isopropil-pro-
pil)-acetamid előállítása:

Ezt a vegyületet a 18. példa a) pontja szerint ka-
pott termékből állítjuk elő a 16. példa h) pontjában leírt
eljárással, azzal a különbséggel, hogy az első műveletben el-
különített anyagot tartalmazó oldatot 1 M vizes sósavoldattal,
vizes nátrium-klorid oldattal és telített vizes nátrium-hid-
rogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk.
A kapott terméket egyesítjük a 18. példa a) pontja szerinti
reakcióban képződött kisebb R_f értékű anyaggal. Az egyesített
anyagokat kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként
35:65 térfogatarányú aceton/hexán-izomerek elegyet használunk.
0,295 g kívánt alkoholt kapunk halvány cserszínű szilárd
anyag formájában. DC: $R_f = 0,33$ (2,5:97,5 térfogatarányú me-
tanol/kloroform eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z =$
 $= 599 (M+1)$.

19. példa

2-(3-acetonil-2,4,8-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-
-pirido/3,4-d/ pirimidin-7-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropil-
-2-oxo-propil)-acetamid előállítása

Ezt a vegyületet a 19. példa b) pontja szerint ka-
pott termékből állítjuk elő. Az 1. példában közöltek szerint
járunk el, azzal a különbséggel, hogy a reakcióelegyhez 16 ó-

ra eltöltével egy újabb molekviivalens karbodiimid-vegyületet és diklór-acetsavat adunk, és a reakcióelegyet még 24 órán át keverjük. Az extrakciós feldolgozási műveletsorból elhagyjuk a vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal végzett mosást. A kapott anyagot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként kloroform/metanol elegyeket (gradiens 99:1, 98:2 és 95:3 térfogatarányok között) használunk. A kapott anyagot kromatográfiával tovább tisztítjuk, eluálószerként kloroform/metanol elegyeket (gradiens 99:1 és 98:2 térfogatarányok között) használunk. 0,086 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,74$ (85:15 térfogatarányú kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 445 (M+1)$.

Elemzés a $C_{18}H_{19}F_3N_4O_6 \cdot 0,2 C_6H_{14} \cdot 0,6 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 48,82 %, H: 4,91 %, N: 11,86 %;

talált: C: 48,80 %, H: 4,78 %, N: 11,74 %.

A 19. példa szerinti eljárásban kiindulási anyagként felhasznált alkoholt a következőképpen állítjuk elő:

a) 2-(/benzil-oxi-karbonil-amino/-4-/2-hidroxipropil-amino-karbonil/-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-acetamid előállítása:

Ezt a vegyületet az 1. példa g) pontja szerint kapott termékéből állítjuk elő a 15. példa a) pontjában leírt eljárással, azzal a különbséggel, hogy 4-metoxi-benzil-amin helyett 2-hidroxipropil-amint használunk. A kapott 0,480 g amidvegyületet további tisztítás nélkül használjuk fel.

TLC: $R_f = 0,21$ (95:5 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 563$ ($M+1$).

b) 2-(3-/2-hidroxil-propil/-2,4,8-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-(3,3,3-triilucx-2-hidroxil-1-isopropil-propil)-acetamid előállítás:

0,450 g, a 19. példa a) pontja szerint kapott vegyület 5 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 3 órán át 120°C -en tartjuk. Az oldatot 0°C -ra hűtjük, és 1,1 ml 1,0 mólus tetrahidrofurános tetrabutil-ammonium-fluorid oldatot adunk hozzá. Az elegyet 0,5 órán át 0°C -en keverjük, majd vizes nátrium-klorid oldat és kloroform között megosszátjuk. A szerves fázist vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk és beporoljuk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 9:1 térfogatarányu kloroform/metanol elegyet használunk. A kapott anyagot kromatografálással tovább tisztítjuk, eluálószerként 85:15:1 térfogatarányu kloroform/metanol/ammonium-hidroxid elegyet használunk. 0,480 g kívánt alkoholt kapunk narancssárga, szabvány anyag formájában. TLC: $R_f = 0,12$ (9:1 térfogatarányu kloroform/metanol eleggyel futtatva). Tömegspektrum: $m/z = 449$ ($M+1$).

20-28. példa

A II. reakcióváslaton bemutatott szintézismóddal állítjuk elő a következő példákban felsorolt (1) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^1 és R^2 jelentése a példákban megadott.

20. példa: $R^1 =$ benzil-oxi-karbonil-csoport, $R^2 =$ fenilcsoport.

Elemzés a $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0,6 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 57,80 %, H: 4,56 %, N: 8,98 %

talált: C: 57,81 %, H: 4,54 %, N: 8,50 %.

21. példa: R^1 = α -metil-karbamoil-metil-csoport,
 R^2 = fenilcsoport.

Elemzés a $C_{24}H_{24}N_4O_6F_3 \cdot 1,0 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 52,74 %, H: 4,78 %, N: 12,57 %

talált: C: 52,75 %, H: 4,84 %, N: 11,44 %.

22. példa: R^1 = α -benzil-karbamoil-metil-csoport,
 R^2 = fenilcsoport.

Elemzés a $C_{20}H_{28}N_4O_6F_3 \cdot 2,0 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 55,64 %, H: 4,98 %, N: 10,81 %

talált: C: 55,74 %, H: 5,07 %, N: 10,04 %.

23. példa: R^1 = hidrogénatom, R^2 = fenilcsoport.

Elemzés a $C_{21}H_{19}N_4O_5F_3 \cdot 1,1 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 52,09 %, H: 4,41 %, N: 11,57 %

talált: C: 52,01 %, H: 4,55 %, N: 11,01 %.

24. példa: R^1 = 2-etoxi-etil-csoport, R^2 = fenil-
csoport.

Elemzés a $C_{25}H_{27}N_4O_6F_3 \cdot 1,0 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 54,15 %, H: 5,27 %, N: 10,20 %

talált: C: 54,04 %, H: 5,34 %, N: 9,69 %.

25. példa: R^1 = karboxi-metil-csoport, R^2 = hid-
rogénatom.

Elemzés a $C_{17}H_{17}N_4O_7F_3 \cdot 1,7 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 42,82 %, H: 4,31 %, N: 11,75 %

talált: C: 42,91 %, H: 4,04 %, N: 11,18 %.

26. példa: R^1 = dimetil-amino-csoport, R^2 = fenil-
csoport. TLC: R_f = 0,49 (10 térfogat % metanolt tartalmazó
kloroformmal futtatva).

27. példa: R^1 = morfolino-metil-csoport, R^2 = fenilcsoport. TLC: R_f = 0,34 (10 térfogat % metanolt tartalmazó kloroformmal futtatva).

28. példa: R^1 = karbamoil-metil-csoport, R^2 = fenilcsoport.

Elemzés a $C_{23}H_{22}N_5O_2$ + 2,5 H_2O képlet alapján:
 számított: C: 45,77 %, H: 4,80 %, N: 12,36 %
 talált: C: 45,75 %, H: 4,70 %, N: 12,01 %.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, valamint a bá-
sikus és savas (I) általános képletű vegyületek gyógyászati-
lag alkalmazható sói - a képletben

R^0 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^1 hidrogénatomot vagy $-NR_0R_f$ általános képletű csoportot je-
lent, vagy

R^1 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenecil-,
aril-, acetonil- vagy heteroaril-csoportot jelent, amelyek
bármelyikéhez adott esetben szubsztituensként egy vagy több
hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-,
1-4 szénatomos acil-oxi-, $-COOR_a$, $-CONR_bR_c$, $-COO(CH_2)_2NR_eR_f$,
ciano-, $-SO_2R^5$, $-CONR_dSO_2R^5$, $-NR_eR_f$, $-NR_gCOR^6$, $-NR_hCONR_iR_j$,
 $-NR_kSO_2R^3$, $-SO_2NR_lR_m$, $-SO_2NR_nCOR^4$, $-P(O)(OR_a)_2$, aril-
és/vagy heteroaril-csoport kapcsolódhat, minellett az R^1
csoport helyén álló vagy ahhoz szubsztituensként kapcsoló-
dó aril- és heteroaril-csoportok bármelyikéhez adott eset-
ben egy vagy több halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-,
1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy trifluor-metil-szubsztituens
kapcsolódhat; és a felsorolt képletekben

R_a-R_n jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
benzilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

az $-NR_bR_c$, $-NR_eR_f$, $-NR_lR_j$ és $-NR_lR_m$ csoportok egymás-
tól függetlenül gyűrűs csoportot, éspedig 1-pirrolidinil-,
piperidino-, morfolino- vagy 1-piperazinil-csoportot jelent-
nek, amelyek 4-es helyzetéhez adott esetben 1-4 szénatomos
alkil- vagy halogén-szubsztituens kapcsolódik, vagy

az $-NR_eR_f$ csoport gyűrűs csoportot, éspedig 2-pirro-
lidinon-1-il-, szukcinimido-, oxazolidin-2-on-3-il-, 2-benz-

oxazolinon-3-il-, ftálimido- vagy ciaz-hexahidroftálimido-
-csoportot jelent, és

R^3-R^6 jelentése egymástól függetlenül trifluor-metil-,
1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril-
vagy heteroaril-csoport, ahol az aril- és heteroaril-csoport-
okhoz adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-,
hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogén- és/vagy triflu-
or-metil-szubstituens kapcsolódhat; és

R^2 hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, 3-6 szénato-
mos cikloalkilcsoportot vagy D-Y- általános képletű csoport-
ot jelent, amely utóbbiban

X vegyértékkötést vagy metilén-, etilén- vagy transz-vini-
lén-csoportot jelent, és

D aril- vagy heteroaril-csoportot jelent, amelyekhez adott
esetben aril- vagy heteroaril-szubstituens kapcsolódhat,
és a D helyén álló, illetve az ahhoz szubsztituensként
kapcsolódó aril- és heteroaril-csoportok bármelyikéhez
adott esetben egy vagy több halogén-, nitro-, 1-6 szénato-
mos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-,
ciano-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, rövidszénlanen
acil-oxi-, $-SO_2R_9$, $-COOR_9$ és/vagy $-COR_9R_9$ szubsztituens
kapcsolódhat, ahol a felsorolt csoportokban

R_9-R_9 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4
szénatomos alkilcsoportot jelent, és

R_9 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

azzal a feltétellel, hogy egy alifas szénatom nem kapcsolód-
hat egynél több nitrogén- vagy oxigénatomhoz, kivéve, ha az a-
dott szénatom egy gyűrűs ketál része, vagy ha a nitrogénatom-
hoz karbonilcsoport kapcsolódik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben
 R^1 hidrogénatomot jelent, vagy
 R^1 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenacil-,
 aril- vagy heteroaril-csoportot jelent, amelyek bármelyiké-
 hes adott esetben szubsztituensként egy vagy több hidroxil-,
 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénato-
 mos acil-oxi-, $-COOR_n$, $-CONR_nR_o$, $-COO(CH_2)_2NR_nR_o$, ciano-,
 $-SO_2R^5$, $-CONR_nSO_2R^5$, $-NR_nR_o$, $-NR_nCOR^6$, $-NR_nCOOR^6$,
 $-NR_nCONR_nR_o$, $-NR_nSO_2R^5$, $-SO_2NR_nR_o$, $-SO_2NR_nCOR^4$, $-P(O)(OR_n)_2$,
 aril- és/vagy heteroaril-csoport kapcsolódhat, kímellott
 az R^1 csoport helyén álló vagy ahhoz szubsztituensként kap-
 csolódó aril- és heteroaril-csoportok bármelyikéhez adott
 esetben egy vagy több halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos al-
 kil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy trifluor-metil-szubs-
 tituens kapcsolódhat,
 és a felsorolt képletekben R_n - R_o jelentése az 1. igénypont-
 ban megadott.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, ame-
 lyekben
 R^o etil- vagy izopropilcsoportot jelent,
 az 1-4 szénatomos alkilcsoport metil-, etil-, propil-, izopro-
 pil-, butil-, izobutil- vagy tero-butil-csoportot je-
 lent,
 az 1-6 szénatomos alkilcsoport metil-, etil-, propil-, izopro-
 pil-, butil-, izobutil-, tero-butil-, pentil-, 3-metil-
 -butil-, 1-etil-propil-, hexil- vagy 4-metil-pentil-
 -csoportot jelent,
 a 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport ciklopropil-, ciklopentil-
 vagy ciklohexilcsoportot jelent,

az arilcsoport fenil-, indenil-, naftil- vagy 4-halogén-fenil-csoportot jelent,

a heteroaril-csoport furil-, imidazolil-, tetrazolil-, piridil-, 4-oxi-piridil-, tienil-, pirimidinil-, 4-oxi-pirimidinil-, indolil-, kinolinil- vagy 4-oxi-kinolinil-csoportot jelent,

a rövidszénláncú acil-oxi-csoport acetoxycsoportot jelent,

az 1-4 szénatomos alkoxycsoport metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy terc-butoxi-csoportot jelent,

a halogenatom bróm-, klór- vagy fluoratomot jelent,

R_a, R_d, R_g, R_h, R_k és R_n egymástól függetlenül hidrogénatomot, metilcsoportot vagy etilcsoportot jelent,

$R_b, R_c, R_e, R_f, R_i, R_j, R_l$ és R_m egymástól függetlenül metil-, etil- vagy izopropilcsoportot jelent, vagy

$-NH_2, -NH, -NH_2$ vagy $-NH, R_m$ egymástól függetlenül morfolino-, 1-pirolidinil-, piperidino- vagy 1-piperazinilcsoportot jelent,

R^3, R^6 egymástól függetlenül metil-, etil-, izopropil- vagy fenilcsoportot jelent,

R^1 1-naftil-metil-, 2-(1-naftil)-etil-, fenetil-, α, α -di-metil-fenetil-, metil-, benzil-oxi-karbonil-metil- vagy 4-metoxi-benzil-csoportot jelent, és

R^2 hidrogénatomot vagy fenilcsoportot jelent.

4. a 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^6 izopropilcsoportot, R^1 pedig 1-naftil-metil-, 2-(1-naftil)-etil-, α, α -di-metil-fenetil- vagy benzil-oxi-karbonil-metil-csoportot jelent.

5. az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^1 1-naftil-metil-, 2-(1-naftil)-etil-, α, α -di-metil-

-fenetil- vagy benzil-oxi-karbonil-metil-csoportot, R^2 pedig hidrogénatomot jelent.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^1 1-naftil-metil-, 2-(1-naftil)-etil-, α,α -dimetil-fenetil- vagy benzil-oxi-karbonil-metil-csoportot jelent, és R^2 adott esetben egy vagy két halogén-, trifluor-metil-, metil-, hidroxil-, metoxi-, terc-butoxi-, metoxi-karbonil- és/vagy karboxil-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot képvisel.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti sók, amelyek

a) a savas (I) általános képletű vegyületek alkálifémsói, alkáliföldfémsói, alumíniumsói, ammóniumsói vagy megfelelő szerves bázisokkal képezett sói, és

b) a bázikus (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható aniont szolgáltató savakkal képezett savaddíciós sói.

8. Eljárás az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik előállítására, azaz j e l l e m e z v e, hogy

a) egy (II) általános képletű alkoholt oxidálunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek aril- vagy heteroaril-csoporthoz kapcsolódó hidroxil-szubsztituenst hordoznak, a megfelelő, aril- vagy heteroaril-csoporthoz kapcsolva 1-4 szénatomos alkoxi- vagy rövidszénláncú acil-oxi-szubsztituenst hordozó (I) általános képletű vegyületek alkil-éter- vagy acil-oxi-észter-kötését hasítjuk; vagy

c) $-\text{COOR}_g$ vagy $-\text{COOR}_g$ általános képletű szubsztitu-
ent, amelyekben R_a és R_g hidrogénatomot jelent (azaz karb-
oxilcsoportot) hordozó (I) általános képletű vegyületek elő-
állítására a megfelelő, egyszerűen lehasítható karbonsav-védő-
csoporttal képezett észterek észtercsoportját elbontjuk;
vagy

d) amino-N-H csoportot tartalmazó (I) általános kép-
letű vegyületek előállítására egy hagyományos nitrogén-védő-
csoportot hordozó megfelelő vegyület nitrogén-védőcsoportját
ismert módon lehasítjuk; vagy

e) heteroaril-csoport nitrogénatomjához kapcsolódó
oxidesoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előál-
lítására a megfelelő, heteroaril-csoportot hordozó (I) álta-
lános képletű vegyületeket szokásos oxidálószerekkel oxidál-
juk; vagy

f) primer aminocsoportot hordozó (I) általános kép-
letű vegyületek előállítására a megfelelő, nitrocsoportot hor-
dozó vegyületeket ismert módon redukáljuk;

majd kívánt esetben a savas vagy bázikus (I) általá-
nos képletű vegyületeket gyógyászatiilag alkalmazható ellen-
font szolgáltató bázissal vagy savval reagáltatva vagy más al-
kalmazási módszerrel gyógyászatiilag alkalmazható sóikká alakít-
juk;

- a fentiekben felsorolt képletekben, amennyiben
másként nem közöltük, R^0-R^0 , R_a-R_a , R_g-R_g , B és I jelentése az
1-7. igénypontok bármelyikében megadott.

9. (II) Általános képletű vegyületek és sóik - a képletben H^O-H^6 , H_8-H_9 , H_q-H_g , B és I jelentése az I. igénypontban megadott.

10. Gyógyászati készítmény, azaz j e l l e m e z v e, hogy az I. igénypontban meghatározott (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza, gyógyászatilag alkalmazható hígítószerrel vagy hordozóanyaggal együtt.

a bejelentő helyett

a meghatalmazott:

Dr. Jalsovszky Györgyné

1093 Budapest, Központi u. 24. I. 11/a.
Adószám: 4142032-2-01
OTP Számlaszám: 218-98055
145422

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

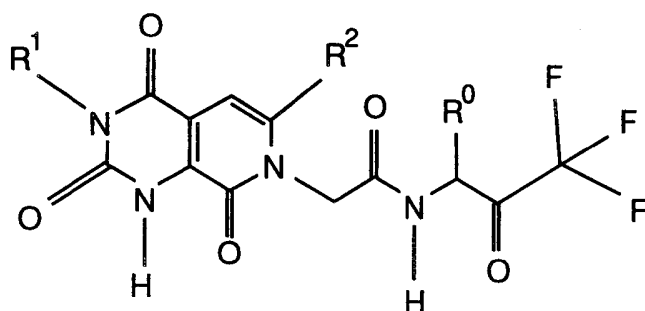
3700/94

5030

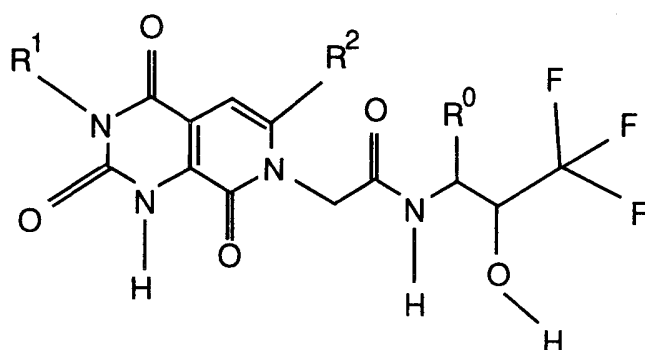
68543

4/1

ANWOB 11112297



(I) ✓



(II)

158 / 961

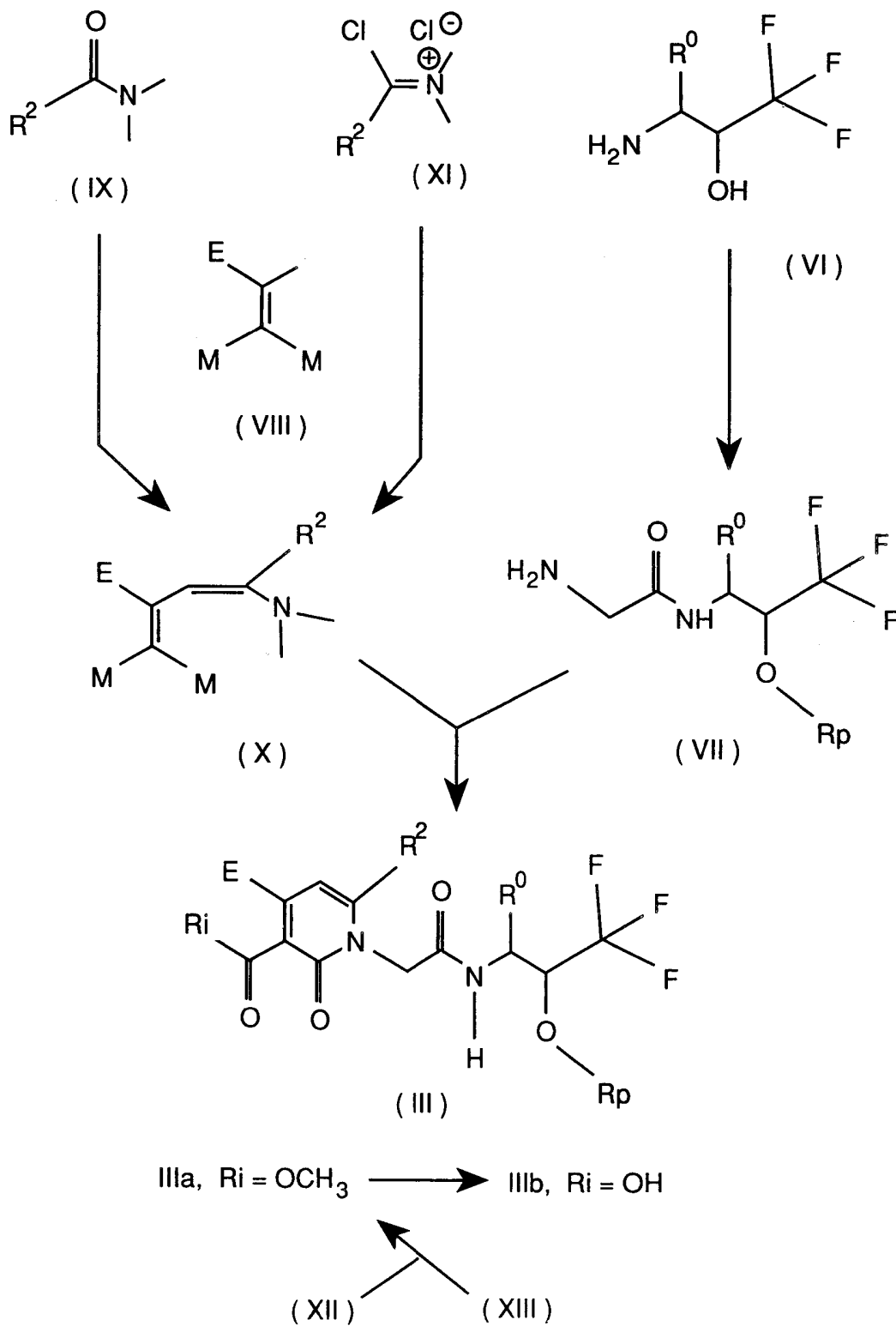
Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Közvaktár u. 24. I. 11/a.
Adószám: 41482032-2-01
OTP Számlaszám: 218-98055
14542-2

3700/g4

5000

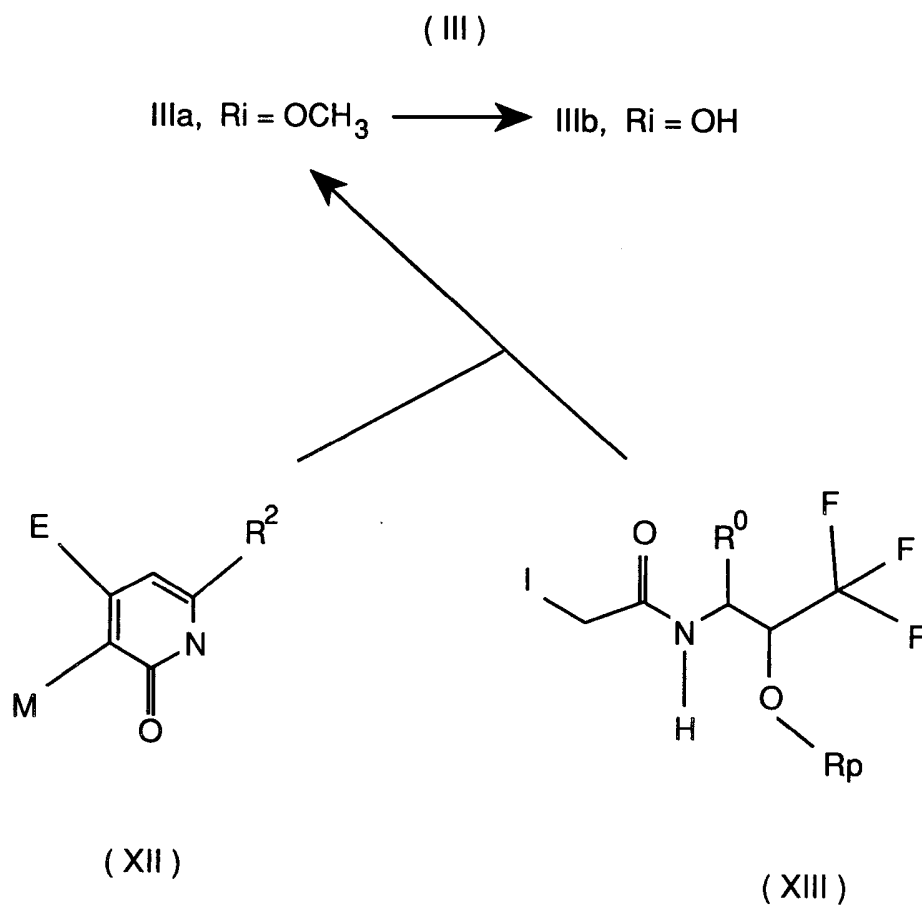
I. reakcióvázlat

4/2



158 / 961

Dr. Jaisovszky Györgyné
 ügyvéd
 1093 Budapest, Központ u. 24. I. 11/a.
 Adószám: 41462032-2-01
 OTP Számlaszám: 218-98055
 14542-2

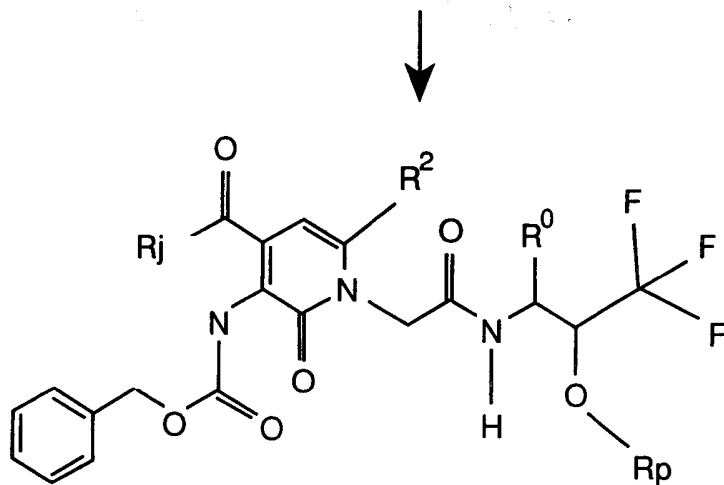


3700/95

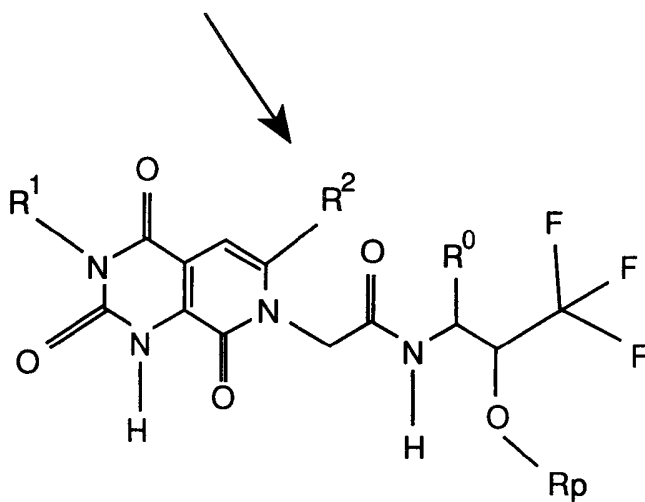
II. reakcióvázlat

4 / 4

(IIIb)



(IV)

IVa,
IVb,
IVc, $R_j = OC_2H_5$ $R_j = OH$ $R_j = NHR^1$ 

(V)

(II)