

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

199826 B

(22) Bejelentés napja: 1988. 10. 06. (21) (5180/88)

Bejelentés elsőbbsége: (33) 1987. 10. 07.
(32) US
(31) 105,330

(41) (42) Közzététel napja: 1989. 09. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 03. 28.

(51)

NSZO₅
CO7D 401/06
CO7D 403/06
CO7D 401/14
CO7D 403/14
A61K 31/44

(72) (71) Feltalálók):
BRYANT, Walter Marvin Alkton, Maryland
HUHN, George Frederick New Castle,
Delaware US

(73) (72) (71) Szabadalmas:
E. I. Du Pont De Nemours and Co.
Wilmington, Delaware US

(54) ELJÁRÁS 3,3-DISZUBSZTITUÁLT INDOLINSZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerinti új eljárással előállított új (I) általános képletű vegyületek és sóik - a képletben p értéke 0 vagy 1,

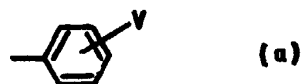
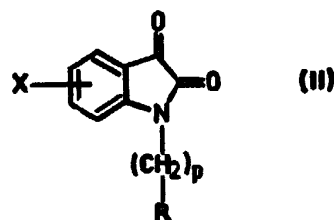
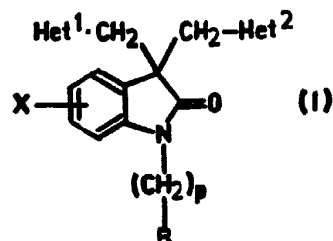
R jelentése 1 - 5 szénatomos aqkilocsoport, 2-, 3- vagy 4- piridilcsoport vagy (a) általános képletű csoport, ahol V jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil- csoport,

X jelentése hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilocsoport, és

Het¹ és Het² jelentése egymástól függetlenül 2- vagy 4-piridil-, 2-, 4- vagy 6-pirimidinil- vagy 2-pirazinil-csoport- emlősökben felismerési és neurológiai rendellenességek kezelésére használhatók.

Az eljárás szerint egy (II) általános képletű vegyületet egy Het¹-CH₃ általános képletű vegyülettel reagáltatnak, majd dehidratálnak és redukálnak, végül egy D-CH₂- Het² általános képletű vegyülettel reagáltatnak, ahol D jelentése távozó csoport.

A leírás terjedelme: 8 oldal, 2 ábra



HU 199826 B

A találmány tárgya új eljárás az új 3,3-diszubsztituált indolinszármazékok, elsősorban 3,3-dipiridin-szubsztituált indolinszármazékok előállítására, amelyek emlősökben felismerési vagy neurológiai rendellenességek kezelésére használhatók.

Egyre nagyobb szükség van a felismerési vagy neurológiai zavarokat okozó idegrendszeri rendellenességek hatékony kezelésére. A fenti betegségek – amelyek gyakorisága az öregedéssel fokozódik – közül sok az idegrendszer degeneratív elváltozásainak tulajdonítható. Noha bizonyos betegségek korai stádiumában meghatározott rendszerek – például az Alzheimer-kórban és a Myasthenia Gravis-ban a kolinerg rendszerek; a parkinson-kórban a dopaminerg rendszerek, stb. – meglehetősen specifikusan érintettek, a többszörös neurotransmitter-rendszeri hiányosságok (acetil-kolin, dopamin, norepinefrin, szerotonin) rendszerint csak a fenti betegségek későbbi stádiumaiban jelentkeznek, és vélhetőleg olyan betegségek, mint például a szenilis dementia, többszöri infarktus utáni dementia, Huntington-kór, szellemi visszamaradás, stb. minden stádiumában jelen vannak. Ez megmagyarázhatja az általánosan megfigyelt sok szimptómát, amely magában foglalja a felismerési, neurológiai és betegségszociális komponenseket [Gottfries: Psychopharmacol. 86, 245 (1985)]. Az acetilkolin szintézisének és felszabadulásának hiánya az agyban általánosan elfogadott vélemény szerint kapcsolatban van a felismerés gyengülésével [Francis és munkatársai: New England J. Med. 313, 7 (1985)], míg a neurológiai hiányosságok (például Parkinson-szimptómák) és a kedély/szellemi változások a dopaminerg, illetve szerotoninerg rendszerekkel lehetnek összefüggésben. Más neurológiai rendellenességek (például Myasthenia Gravis) a perifériális idegrendszerben előforduló kolinerg hiányosságokkal lehetnek kapcsolatban.

Az idáig alkalmazott kezelési eljárások szerint vasoaktív hatóanyagokat – például vinkamint és pentoxifillint –; metabolizmus-serkentőket – például ergoloid-mezilátokat, piracetámot és naftidofurilt –; neurotransmitter-prekurzorokat – például L-DOPA-t, kolint és 5-hidroxi-triptamint –; transzmitter metabolizáló enzim inhibitorokat – például fizostigmint –; és neuropeptideket – például adrenokortikotrop hormonokat és vazopresszinnel rokon peptideket – használtak. A parkinson-kór L-DOPA-kezelésének és a Myasthenia Gravis kolin-észteráz-inhibitorral való kezelésének kivételével ezek a kezelési eljárások általában nem hoztak klinikailag szignifikáns javulásokat [Hollister: Drugs, 29, 483 (1985)]. A fenti többszörös szimptómák kezelésének másik módja az, hogy növelik az érintett rendszerek megmaradt működését a stimulus-indukálta neurotransmitter-felszabadítás növelésével. Elméletileg az ilyen fajta növekedés javíthatja a jel/zaj arányt az információ kémiai átvitelében, ezáltal csökkenti a felismeréssel, neurológiai funkcióval és hangulat-szabályozással kapcsolatos folyamatok hiányosságait.

A neurotranszmitterek – közelebbről az acetil-kolin, és ezenkívül a dopamin és szerotonin – inger-indukálta idegszövetekben való felszabadulását, és a tanulással és aktív elkerülési feladatokban a memoralizálással kapcsolatos folyamatokat fokozó hatású, jelen találmány szerinti vegyületeket és ezek farmakológiai

hatását a 196 792 lajstromszámú 1988.01.28-án közölt magyar szabadalmi leírásban ismertették. A fenti leírásban a 3,3-diszubsztituált indolinok előállítására alkalmazott eljárásban a pikolil-kloridot fellelegben használják, és az alumínium-klorid alkalmazása következtében a 2-oxo-indolin kiindulási vegyületek erősen exoterm reakcióban keletkeznek. Így szükség volt olyan eljárás kidolgozására, amellyel az (I) általános képletű vegyületek biztonságosan és jó hozammal állíthatók elő, könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból.

A találmány tárgya tehát eljárás 3,3-diszubsztituált indolinszármazékok, közelebbről az (I) általános képletű vegyületek - a képletben

15 p értéke 0 vagy 1,

R jelentése 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, 2-, 3- vagy 4- piridilcsoport vagy (a) általános képletű csoport, ahol V jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy trifluór-metil- csoport,

20 X jelentése hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, és

Het¹ és Het² jelentése egymástól függetlenül 2- vagy 4-piridil-, 2-, 4- vagy 6-pirimidinil- vagy 2-pirazinil-csoport - és gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, oly módon, hogy

25 (i) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben X, p és R jelentése a fent megadott - oldatban legalább egy ekvivalens tömegű (VI) általános képletű vegyülettel - a képletben Het¹ jelentése a fent megadott - reagáltatunk, legalább 100 °C-on, megfelelő ideig,

(ii) a kapott (III) általános képletű vegyületet - a képletben X, p, R és Het¹ jelentése a fent megadott - dehidratáljuk,

35 (iii) a kapott (IV) általános képletű vegyületet - a képletben X, p, R és Het¹ jelentése a fent megadott - oldatban, bór-hidriddel vagy katalitikus hidrogénezzel redukáljuk olyan körülmények között, hogy sem a -C=O kötés, sem a Het¹ csoportban jelenlevő kettős kötés ne redukálódjon, és

40 (iv) a kapott (V) általános képletű vegyületet - a képletben X, p, R és Het¹ jelentése a fent megadott - vagy annak sóját bázikus oldatban egy (VII) általános képletű vegyülettel - a képletben Het² jelentése a fent megadott és D jelentése távozó csoport - reagáltatjuk.

A találmány szerinti eljárást előnyösen az alábbi reakciókörülmények között hajtjuk végre.

50 (i) lépés: Oldószerként előnyösen ecetsavat használunk, a reakcióhőmérséklet előnyösen 100 °C és 150 °C, legelőnyösebben 120 °C és 130 °C között változik. A reakció lejátszásához használható egyéb oldószereket és reakciókörülményeket alább ismertetjük.

55 (ii) lépés: A dehidratálást előnyösen egy savanhidriddel, előnyösen ecetsavanhidriddel hajtjuk végre, kb. 50 °C és 150 °C, előnyösen 100 °C és 130 °C közötti hőmérséklettartományban. A dehidratálás egyéb körülményeit alább ismertetjük.

60 (iii) lépés: Redukálószerként előnyösen nátriumbór-hidridet használunk, metanolban. Az egyéb használható redukálószereket és körülményeket alább ismertetjük.

65 (iv) lépés: A bázikus oldat előnyösen vizes nátrium-hidroxid- oldat. Az egyéb előnyös oldószereket

és reakciókörülményeket alább ismertetjük. D jelentése előnyösen halogénatom, metánszulfonát, vagy p-toluolszulfonát. Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

p értéke 0,

X jelentése hidrogénatom,

R jelentése metil-, fenil- vagy m-klór-fenil-csoport; vagy

Het¹ és Het² jelentése 4-piridil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását az I. reakcióvázlattal szemléltetjük.

Egy (II) általános képletű szubsztituált izatint egy Het¹-CH₃ általános képletű vegyülettel – például egy alkil-piridinnel, így 4-pikolinnal – reagáltatunk, ecetsavban, 120 és 130 °C közötti hőmérsékleten, a reakciótermék egy (III) általános képletű aldoladdíciós vegyület. A reakció oldószere maga a 4-pikolin is lehet. A terméket úgy izolálhatjuk, hogy a reakcióelegyet metilén-kloriddal hígítjuk, majd szűrjük és a terméket átkristályosítjuk. A reakcióban más magas forráspontú oldószereket – például szénhidrogéneket (xilolokat vagy toluolt) is alkalmazhatunk, amelyek a 4-pikolint feleslegben tartalmazzák.

A (II) általános képletű szubsztituált izatinok ismert vegyületek. Az 1-fenil-izatin difenil-aminból és oxalil-kloridból állítják elő [Ber. 46, 3915 (1914)].

Az alkil-piridinek karbonil-vegyületekkel való kondenzálását E. Klingsberg és munkatársai [Pyridines and Its Derivatives, II. rész, 191 - 197 (1961)] ismertetik.

A (III) általános képletű vegyületet előnyösen tisztán ecetsavanhidriddel dehidratáljuk (IV) általános képletű vegyületté, 100 és 130 °C közötti hőmérsékleten. Ezt a reakciót ecetsav és egyéb aprotikus oldószerek – például toluol és xilol – jelenlétében is lejátszathatjuk. A reakcióhőmérséklet 50 és 150 °C között változhat. Az egyéb, ismert dehidratálási eljárások közül említhetjük a cink-kloriddal, más savanhidridekkel, foszfor-pentoxiddal, kálium-hidrogén-szulfáttal és kénsavval végzett eljárásokat [J. March: Advanced Organic Chemistry, 901 - 903 (1985)]. Az alkil-piridinek és karbonil-vegyületek kondenzálásával kapott (III) általános képletű karbinolok dehidratálását E. Klingsberg és munkatársai [Pyridine and Its Derivatives, II. rész, 203 (1961)] ismertetik.

A (IV) általános képletű vegyületeket előnyösen a további átalakítás előtt izoláljuk és azonosítjuk. Az izolálást jól ismert eljárásokkal hajtjuk végre, például a vegyületeket szűrjük, az oldószereket elpárologtatjuk, stb.

Az (V) általános képletű vegyületeket a (IV) általános képletű vegyületek redukálásával állítjuk elő. A (IV) általános képletű vegyületek (V) általános képletű vegyületekké való átalakításának előnyös módja az, hogy a (IV) általános képletű vegyületet nátrium-bór-hidriddel kezeljük, metanolban. A fenti eljárást a J. Org. Chem. 31, 620 (1966) irodalmi helyen leírtak szerint végezhetjük. Az (V) általános képletű vegyületet hidrogén-transzfer segítségével is előállíthatjuk [Chem. Rev. 85, 129 - 170 (1985)], vagy katalitikus hidrogénezéssel, ecetsavban vagy etil-acetátban, standard reakciókörülmények között. A fenti redukciós eljárások során a karbonilcsoport vagy a Het¹ csoportban lévő kettős kötés nem redukálódik. A katalitikus redukálást előnyösen 9,8x10⁴ Pa nyomású hidrogéngázzal végezzük.

Az (V) általános képletű vegyületet előnyösen úgy alakítjuk (I) általános képletű vegyületté, hogy metanol-víz elegye bázissal, előnyösen nátrium-hidroxiddal kezeljük, és a kapott aniont egy D-CH₂-Het² általános képletű vegyülettel – a képletben D jelentése előnyösen halogénatom, metánszulfonát- vagy p-toluolszulfonát-csoport – reagáltatjuk.

Metanol helyett más alkoholokat – például etanolt, izopropanolt vagy n-propanolt is használhatunk. Használhatók ezenkívül más bázisok – például kálium-hidroxid, lítium-hidroxid, és kvaterner aminok, például N-benzil-trimetil-ammónium-hidroxid – is a fenti reakcióban.

Az (I) általános képletű vegyületeket fázis-transzfer katalízissal is előállíthatjuk az (V) általános képletű vegyületekből, oldószerként toluol-50 %-os nátrium-hidroxid elegyet, katalizátorként hexadecil-tributyl-foszfónium-bromidot használva.

Az (I) általános képletű vegyületeket és azok előállítását közelebbről az alábbi példákban ismertetjük.

1. példa

A) 3-(4-piridil-metilidén)-1-fenil-indolin-2-on előállítása

175 ml (254,6 g, 2,01 mól) oxalil-klorid 400 ml toluollal készült oldatát 5 °C-ra hűtjük, és 8 perc alatt hozzáadjuk 320 g (1,89 mól) difenil-amin 580 ml toluollal készült oldatát. A reakcióelegyet 50 - 65 °C-on 74 percen keresztül melegítjük. Az elegyet ezután 125 °C-ra melegítve ledesztilláljuk a toluolt és az oxalil-klorid-felesleget, a desztillátum teljes mennyisége 630 ml. Az oldatot ezután 125 ± 2 °C-on 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet 104 °C-ra hűtjük, és 17 perc alatt hozzáadjuk 215 ml (205,7 g, 2,21 mól) 4-pikolin 750 ml ecetsavval készült oldatát. A reakcióelegyet 130 °C-melegítve eltávolítjuk a toluol feleslegét, ecetsav/toluol azeotróp elegy formájában. A desztillálás során további 750 ml ecetsavat adunk az elegyhez. Összesen 875 ml, 260 ml toluolt tartalmazó desztillátumot szedünk.

Az elegyet 115 °C-ra hűtjük, és 120 - 130 °C-ra való melegítés közben 10 perc alatt hozzáadunk 360 ml (389,5 g 3,81 mól) ecetsavanhidridet. Az elegyet 120 ± 2 °C-on 1,75 órán keresztül keverjük, majd 76 °C-ra hűtjük.

Az elegyhez 7 perc alatt 530 ml vizet adunk, majd az elegy hőmérsékletét 82 és 63 °C között tartva hozzáadunk 430 ml izopropanolt. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd 0 - 5 °C-ra hűtjük. A nyers-terméket szűrőssel összegyűjtjük, 2,16 l izopropanollal és 1,64 l vízzel mossuk, és vákumban, 80 - 90 °C-on szárítjuk.

422,6 g (75 %) cím szerinti vegyületet kapunk, narancsszínű kristályos anyag formájában, olvadáspontja 160,1 - 161,9 °C.

B) 3,3-Bisz(4-piridil-metil)-1-fenil-indolin-2-on előállítása

80 g (0,268 mól) 3-(4-piridil-metilidén)-1-fenil-indolin-2-on 600 ml metanollal készült szuszpenzióját 6 °C-ra hűtjük. 20 perc alatt enyhe hűtés közben hozzáadunk összesen 3,19 g (0,084 mól) 0,2 g-os nátrium-bór-hidrid-pasztyát. A reakcióelegyet 50 percen keresztül keverjük, 7 °C-ra hűtjük, és 64 ml

(0,64 mól) 10 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá 11 perc alatt. Ezután 28 perc alatt hozzáadjuk 4,85 g (0,296 mól) 4-pikolil-klorid- hidrogén-klorid 160 ml vízzel készült oldatát, miközben az elegy hőmérsékletét 10 - 15 °C-on tartjuk. A hűtést ezután megszüntetjük, és 10 perc alatt az elegyhez adunk 80 ml (0,8 mól) 10 n nátrium-hidroxid-oldatot. Az elegyet 2 órán keresztül keverjük, majd 45 perc alatt hozzáadunk 580 ml vizet. A szuszpenziót 10 - 15 °C-ra hűtjük, 10 percen keresztül keverjük, majd a csapadékot leszűrjük. A csapadékot 450 ml vízben újrászuszpendáljuk, szűrjük, és vízzel mossuk, végül vákuumszártószekrényben 85 - 95 °C-on szárítjuk.

89,4 g (85 %) nyerstermékét kapunk, amelynek 85 g-ját izopropanolból és vízből átkristályosítjuk.

77,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, az átkristályosítás hozama 90 %. Olvadáspontja: 186 - 188 °C.

2. példa

3-(4-Piridil-metil)-1-fenil-indolin-2-on-hidrogén-klorid előállítás

1211 g (4,06 mól) 3-(4-piridil-metilidén)-1-fenil-indolin-2-on, 260 ml (317 g, 6,89 mól) hangyasav, 6,5 liter izopropanol és 180 g 5 % fém tartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor elegyét 70 °C-ra melegítjük. Hozzáadunk újabb 1000 ml (1220 g, 26,50 mól) hangyasavat, 125 perc alatt, miközben az elegyet 82 °C-ra melegítjük. Az elegyet ezután 70 percen keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd 75 °C-ra hűtjük. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk, és 300 ml izopropanollal mossuk. Az oldatot 51 °C-ra melegítjük, és 75 perc alatt hozzáadunk 530 ml (6,4 mól) tömény sósavoldatot. A kapott szuszpenziót 15 °C-ra hűtjük, és a cím szerinti terméket szűréssel elválasztjuk, és 2 l izopropanollal mossuk. A szilárd anyagot ezután 3,5 l izopropanolban újrászuszpendáljuk, szűrjük, és meleg vákuumszártószekrényben szárítjuk.

1126 g (82 %) cím szerinti vegyületet kapunk, sárgásbarna, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 244-248 °C (bomlás közben).

Elemanalízis eredmények:

számított: Cl = 10,5 %, talált: Cl = 10,64 %, H₂O = 0,06 %.

3. példa

3,3-Bisz(4-piridil-metil)-1-fenil-indolin-2-on-di(hidrogén-klorid) előállítás

19 g 3,3-bisz(4-piridil-metil)-1-fenil-indolin-2-on-t 40 ml 25 %-os sósavoldattal etanolban kezelve di(hidrogén-klorid)-sóvá alkítunk. Az elegyhez 50 ml izopropanolt adunk, és az oldatot forrásig melegítjük. Forró acetont adunk hozzá, amíg a vékony tús kristályok kiválása elkezdődik (összesen 200 - 250 ml oldószert használunk). Az oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd egy éjszakán keresztül 0 °C-on állni hagyjuk. A szilárd anyagot szűrjük és hideg izopropanollal mossuk.

19,5 g (84 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 257 - 258 °C. (Megjegyezzük, hogy a szárítás mértéke befolyásolja a di(hidrogén-klorid)-só olvadáspontját: ha az olvadáspontmérő készülék hőmérsékletét lassan emeljük, az olvadáspont 275 - 276 °C lesz).

A szűrletet bepárljuk, a maradékot izopropanolban oldjuk, és közelítőleg azonos térfogatú acetont adunk hozzá; az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül, majd 0 °C-on 6 órán keresztül állni hagyjuk.

Második hozadékként 2,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 252 - 253 °C. Átkristályosítás után 2,4 g második hozadékot kapunk, olvadáspontja 257 - 258 °C.

A di(hidrogén-klorid)-só teljes mennyisége 21,9 g (94 %).

A fenti példákban leírtak szerint eljárva állítjuk elő az 1. táblázatban ismertetett (Ia) általános képletű vegyületeket is.

1. táblázat:
(Ia) általános képletű vegyületek fizikai állandói

Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	Olvadáspont (°C)
1.	H	fenil	4-piridil	4-piridil	186 - 188
3.	H	fenil	4-piridil	4-piridil	257 - 258 (2 HCl)
4.	H	fenil	2-piridil	2-piridil	129 - 130
5.	H	fenil	2-piridil	2-piridil	250 - 251 (2 HCl)
6.	H	metil	4-piridil	4-piridil	149,5 - 150,9
7.	H	metil	4-piridil	4-piridil	274 - 275 (2 HCl)
8.	H	3-cl- -fenil	4-piridil	4-piridil	275 - 276 (2 HCl)
9.	H	4-piridil- -metil	4-piridil	4-piridil	173 - 174 (3 HCl)
10.	H	n-propil	4-piridil	4-piridil	227 - 228 (2 HCl)
11.	H	fenil	4-piridil	2-pirazinil	167,5 - 169
12.	H	fenil	2-pirazinil	2-pirazinil	123 - 124
13.	H	fenil	4-pirimidinil	4-pirimidinil	152
14.	H	fenil	4-piridil	4-pirimidinil	131 - 133
15.	6-CH ₃	fenil	4-piridil	4-piridil	217 - 219

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

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

p értéke 0 vagy 1,

R jelentése 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, 2-, 3- vagy 4- piridilcsoport vagy (a) általános képletű csoport, ahol

V jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil- csoport,

X jelentése hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, és

Het¹ és Het² jelentése egymástól függetlenül 2- vagy 4-piridil-, 2-, 4- vagy 6-pirimidinil- vagy 2-pirazinil-csoport -

és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(i) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben

X, p és R jelentése a tárgyi körben megadott - legalább egy tömegequiválens (VI) általános képletű vegyülettel - a képletben

Het¹ jelentése a tárgyi körben megadott - reagáltatunk, oldatban, legalább 100 °C-on,

(ii) a kapott (III) általános képletű vegyületet - a képletben

X, p, R és Het¹ jelentése a tárgy körben megadott - dehidratáljuk,

(iii) a kapott (IV) általános képletű vegyületet - a képletben

X, p, R és Het¹ jelentése a tárgyi körben megadott - a -C=O és Het¹ csoportban jelenlévő kettőskötések változatlanul hagyása mellett oldatban, bór-hidriddel vagy katalitikusan hidrogénezve redukáljuk, és

(iv) a kapott (V) általános képletű vegyületet - a képletben

X, p, R és Het¹ jelentése a tárgyi körben megadott -, vagy annak sóját

egy (VII) általános képletű vegyülettel - a képletben Het² jelentése a tárgyi körben megadott, és

D jelentése távozó csoport - reagáltatjuk, bázikus oldatban, majd

(v) kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

p értéke 0,

X jelentése hidrogénatom,

R jelentése metilcsoport, fenilcsoport vagy m-klór-fenil-csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket használjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

Het¹ és Het² jelentése 4-piridil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket használjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (i) reakciólépést ecetsavban, 100 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (ii) reakciólépést ecetsavanhidridben, 50 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (iii) reakciólépésben a (IV) általános képletű vegyületet metanolban nátrium-bór-hidriddel reagáltatjuk.

7. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (iv) reakciólépésben bázikus oldatként vizes nátrium-hidroxid-oldatban reagáltatunk, olyan (VII) általános képletű vegyülettel, amelynek képletében D jelentése halogénatom, metánszulfát- vagy p-toluolszulfonát- csoport.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (IV) általános képletű vegyületet a redukálás előtt izoláljuk.

9. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (a) az (i) reakciólépést ecetsavban, 120 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten játszhatjuk le,

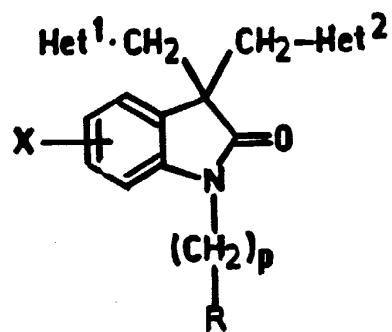
(b) a (ii) reakciólépést ecetsavanhidridben, 100 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten játszhatjuk le,

(c) a (iii) reakciólépésben redukálószerként nátrium-bór-hidridet használunk metanolban, és

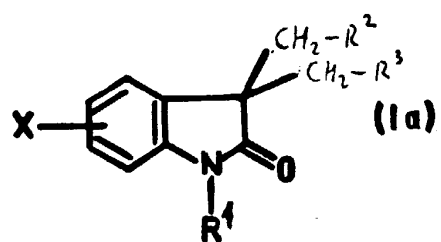
(d) a (iv) reakciólépésben a bázikus oldat vizes nátrium-oldat, és D jelentése halogénatom, metánszulfonát- vagy p-toluolszulfonát-csoport.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (IV) általános képletű vegyületet a redukálás előtt izoláljuk.

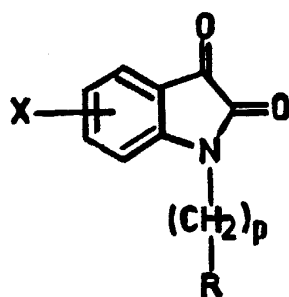
2/1



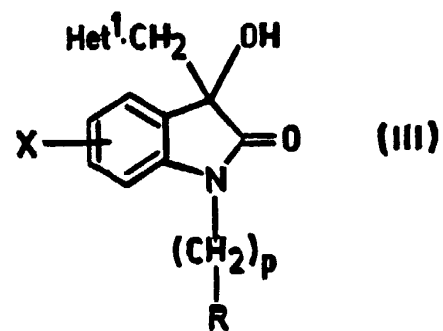
(I)



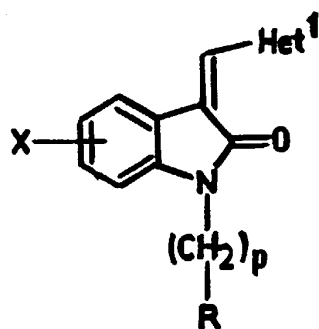
(Ia)



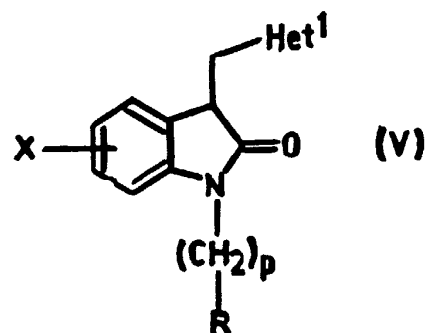
(II)



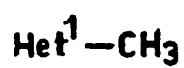
(III)



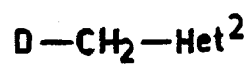
(IV)



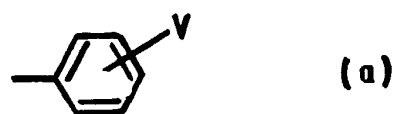
(V)



(VI)



(VII)



(a)

I. reakcióvázlat

2/2

