

(19) HU  
MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

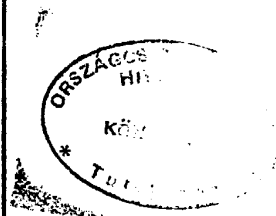
(11) (13)  
**199120 B**

(22) A bejelentés napja: 87.08.28. (21) 3794/87  
(33) DE:  
(32) 86.08.30.  
(31) P 36 29 545.0

(51) Int.Cl.<sub>5</sub>  
C 07 D 211/90;  
C 07 D 491/048;  
A 61 K 31/44.

(41) (42) A közzététel napja: 1988.05.30.

(45) Megjelent: 1990.01.29.



(72) Feltalálók:  
dr.GOLDMANN Siegfried, dr.AHR Hans-  
Jürgen, dr.PULS Walter, dr.BISCHOFF  
Hilmar, Wuppertal, dr.PETZINNA Dieter,  
Düsseldorf, dr.SCHLOSSMANN Klaus,  
dr.BENDER Joachim, Wuppertal, DE

(73) Szabadalmaz:  
Bayer AG., Leverkusen, DE

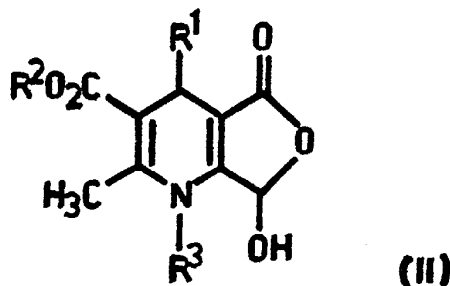
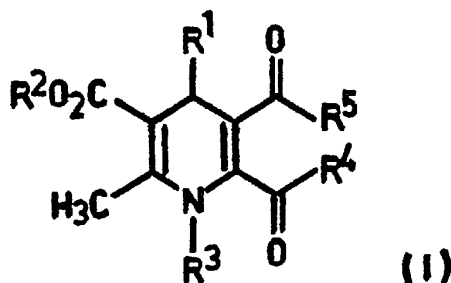
## (54) ELJÁRÁS DIHIDROPIRIDIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű dihidropiridin-származékok — a képletben

R<sup>1</sup> jelentése 1—2 halogénatommal vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy halogén-tienilcsoport,  
R<sup>2</sup> jelentése 1—6 szénatomos alkilcsoport,  
R<sup>3</sup> jelentése 1—5 szénatomos alkilcsoport.  
R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidroxilcsoport vagy  
R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> együtt -O-t alkot.

A találmány szerint úgy járnak el, hogy a (II) általános képletű dihidropiridin-laktol-származékot inert oldószerben, oxidálószer jelenlétében —30°C és +60°C közötti hőmérsékleten oxidálják és a kapott anhidridet kívánt esetben bázis jelenlétében inert oldószerben 0°C és 100°C közötti hőmérsékleten olyan (I) általános képletű vegyületté hidrolizálják, amelynek képletében R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése a már megadott és R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidroxilcsoport.



A találmány tárgya eljárás új dihidropiridin-származékok, valamint gyógyászati lag elfogadható sóik és az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerint előállított vegyületek a vércukorszintet befolyásolják.

1,4-Dihidro-piridin-lakton-származékokat ismert a 0 158 138 számú európai szabadalmi leírás. Az itt leírt vegyületeket az (A) általános képlet ábrázolja. A képletben R jelentése halogénatom, alkil- vagy cianocsoport,

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil- vagy alkoxycsoport,

R<sup>2</sup> jelentése adott esetben egy vagy két oxigénatommal vagy -SO<sub>n</sub>- általános képletű csoporttal megszakított és adott esetben helyettesített szénhidrogéncsoport,

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, amino-, formil- vagy cianocsoport vagy adott esetben a láncban oxigénatommal, -NH- vagy -N-alkil-csoporttal megszakított szénhidrogéncsoport és

R<sup>4</sup> jelentése az alkalláncban egy vagy két oxigénatommal megszakított és adott esetben helyettesített alkil- vagy alkenil-csoport.

Ezeknek a vegyületeknek a vércukorszintet csökkentő hatása azonban fele a találmányunk szerint előállított vegyületek hatásának.

A találmány szerint előállított vegyületeket az (I) általános képlet ábrázolja. Ebben R<sup>1</sup> jelentése 1—2 halogénatommal vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy halogén-tienilcsoport,

R<sup>2</sup> jelentése 1—6 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése 1—5 szénatomos alkilcsoport, és

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidroxilcsoport vagy

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> együtt -O-t alkot.

Az (I) általános képletű vegyületeken belül a dihidropiridin-dikarbonsavanhidridek az (Ia) általános képletnek, a dihidropiridin-dikarbonsavak az (Ib) általános képletnek felelnek meg.

A találmány szerint előállított vegyületek sóik formájában is előfordulhatnak.

Az (Ib) általános képletű dihidropiridin-dikarbonsavak fiziológiailag elfogadható sói a vegyületek fémsói vagy ammóniumsói lehetnek.

Különösen előnyösek például a nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalciumsók, valamint az ammóniumsók, amelyeket ammóniával vagy szerves aminokkal, így például etil-aminnal, -di-, illetve trietil-aminnal, di-, illetve trietanol-aminnal, diciklohexil-aminnal, dimetil-amino-etanollal, argininnel vagy etilén-diaminnal képezünk.

A találmány szerint az (Ia) általános képletű dihidropiridin-dikarbonsavanhidrideket úgy állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű dihidropiridin-laktolt — a képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és

R<sup>3</sup> jelentése a megadott — inert oldószerben oxidáljuk.

Ha kiindulási vegyületeként 4-(2-klór-fenil)-1-etil-7-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro [3,4-b] piridin-3-karbonsav-etil-észtert alkalmazunk, a reakció az a) reakcióvázlat szerint megy végbe.

Az oxidálást általában oxidálószerként dimetil-szulfoxidot alkalmazva aktiváló szer jelenlétében megfelelő oldószerben folytatjuk le.

Aktiváló szerként alkalmazhatunk karbonylsavanhidridet, előnyösen ecetsavanhidridet vagy trifluor-ecetsav-anhidridet, karbonsav-halogenidet, előnyösen oxalil-kloridot, vagy pedig diciklohexil-karbodiimidet foszforsavval, piridin-kén-trioxid-komplextet, foszfor-pentoxidot, vagy klór-szulfonil-izocianátot.

Oldószerként a szokásos, a reakciókörülmények között nem változó oldószereket alkalmazzuk. Ilyenek előnyösen a szénhidrogének, így a benzol, a toluol, a xilol és a hexán, az éterek, így a dietil-éter, a dioxán és a tetrahidrofuran, a halogénezett szénhidrogének, így a metilénklorid, a kloroform, a széntetraklorid, az 1,2-diklór-etán, és az 1,2-diklór-etilén, valamint a felsorolt oldószerek elegyei.

Az oxidálást különösen előnyösen oxidálószerként dimetil-szulfoxidot alkalmazva végezzük trifluor-ecetsavanhidrid jelenlétében. Előnyös, ha a dimetil-szulfoxidot nagy feleslegben alkalmazzuk és ez ilyenkor oldószerként is szolgál.

Az oxidálást lefolytathatjuk oxidálószerként krom(VI)-vegyületekkel, előnyösen krom(VI)-oxiddal híg kénsav/aceton elegyben, ecetsavban vagy piridinben, valamint nátrium- vagy kálium-dikromáttal, mangándioxiddal vagy kálium-permanganáttal, mint azt a Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie IV/1a, 1b irodalmi helyen leírják.

A találmány szerinti eljárást általában -30°C és +60°C, előnyösen -10°C és +30°C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

A találmány szerinti eljárást általában normál nyomáson végezzük, dolgozhatunk azonban csökkentett vagy megemelt nyomáson is.

A találmány szerinti eljárást például a következőképpen folytatjuk le: a dihidropiridin-laktont dimetil-szulfoxid feleslegében oldjuk és hűtés közben hozzáadunk trifluor-ecetsavanhidridet. A reakció befejezése után a reakcióelegyet ismert módon extrahálással, kromatográfiával és/vagy kristályosítással dolgozzuk fel.

Az (Ib) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy az (Ia) általános képletű dihidropiridin-dikarbonsavanhidrideket — a képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése a megadott — hidrolizáljuk és kívánt esetben a szabad savat sójává alakítjuk.

Ha kiindulási vegyületként 4-(2-klór-fenil)-5,7-dioxo-1-etil-2-metil-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etil-észtert alkalmazunk, a reakció a b) reakcióvázlat szerint megy végbe.

A hidrolízist általában bázisokkal folytatjuk le megfelelő oldószerben.

Bázisként a szokásos bázisos vegyületeket alkalmazzuk. Ilyenek előnyösen az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, így a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid és bárium-hidroxid, továbbá az alkálifém-karbonátok, így a nátrium-karbonát, a nátrium-hidrogén-karbonát és a kálium-karbonát, valamint az alkálifém-alkoholátok, így a nátrium-metanolát, a kálium-metanolát, a nátrium-etanolát, a kálium-etanolát és a kálium-terc-butilát, ezen kívül az ammónia, és szerves aminok, így a trietil-amin és a diizopropil-amin.

Oldószerként a szokásos, a reakciókörülmények között nem változó oldószereket alkalmazzuk. Ilyenek előnyösen a víz és az alkoholok, így a metanol, az etanol, a propanol, az izopropanol és a butanol, továbbá az éterek, így a dietil-éter, a dioxán és a tetrahidrofuran, valamint a dimetil-formamid, a hexametil-foszforsav-triamid, az aceton és az acetonitril. Alkalmazhatjuk a felsorolt oldószerek elegyét is.

A hidrolízist különösen előnyösen vizes alkálifém-hidroxid-oldattal, így például kálium-hidroxiddal vagy nátrium-hidroxiddal folytatjuk le alkoholokban, így például metanolban, etanolban, propanolban, izopropanolban vagy butanolban.

A hidrolízist 0°C és +100°C, előnyösen +20°C és +60°C közötti hőmérsékleten végezzük.

A hidrolízist lefolytathatjuk normál nyomáson, túlnyomáson vagy csökkentett nyomáson is. Általában normál nyomáson dolgozunk.

A bázist 1 mól dihidropiridin-dikarbonsavanhidridre számítva általában 2—6 mól, előnyösen 2—4 mól mennyiségben alkalmazuk.

Előnyösen 1 mól dihidropiridin-dikarbonsavanhidridre számítva legalább 2 mól bázist alkalmazunk és egy lépésben képezzük a sót.

Az eljárást például a következők szerint folytatjuk le: a dihidropiridin-dikarbonsavanhidridet megfelelő oldószerben oldjuk és a megfelelő bázissal elegyítjük. A reakcióelegyet ismert módon dolgozzuk fel.

A kiindulási vegyületként alkalmazott (II) általános képletű dihidropiridin-laktol-származékokat úgy állítjuk elő, hogy

A) a (II) általános képletű formilvegyületet — a képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a megadott és

$R^6$  jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport — megfelelő oldószerben először bázissal, majd savval reagáltatjuk, vagy

B) a (IV) általános képletű dihidropiridin-laktol-származékot — a képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a megadott — megfelelő oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében brómozunk vagy hidrolizáljuk vagy közvetlenül hidroxilezzük.

A (III) és (IV) általános képletű kiindulási vegyületektől függően a (II) általános képletű vegyületeket az A), illetve B) eljárás szerint, a c) reakcióvázlatnak megfelelően állítjuk elő.

#### A) eljárás

Oldószerként vizet, valamint a reakciókörülmények között nem változó szerves oldószereket alkalmazunk. Ilyenek előnyösen az alkoholok, így a metanol, az etanol, a propanol, az izopropanol és a butanol, az éterek, így a dietil-éter, a dioxán, a tetrahidrofuran, a glikolmono- és dimetil-éter, az acetonitril, a piridin, a dimetil-formamid, a dimetil-szulfoxid és a hexametil-foszforsav-triamid. Alkalmazhatjuk ezeknek az oldószereknek elegyét is.

Bázisként a szokásos szervesetlen vagy szerves bázisokat alkalmazzuk. Ilyenek előnyösen az alkálifém-hidroxidok, így a nátrium-hidroxid és a kálium-hidroxid, az alkálifém-alkoholátok, így a nátrium-metilát, a nátrium-etilát, a kálium-metilát és a kálium-etilát, valamint a kálium-terc-butilát, az alkálifémek, így a nátrium, az alkálifém-hidridek, így a nátrium-hidrid és a kálium-hidrid, az alkálifém-amidok, így a nátrium-amid és a lítium-diizopropil-amid.

Savként a szokásos szervesetlen vagy szerves savakat alkalmazzuk. Ilyenek előnyösen az ásványi savak, így a hidrogén-klorid, a hidrogén-bromid, a kénsav, a foszforsav, valamint a szerves karbonsavak, így az ecetsav.

A reakció lefolytatásánál a (III) általános képletű vegyületet először megfelelő oldószerben 1 mól formilvegyületre számítva 100—5 mól, előnyösen 50—10 mól bázissal reagáltatjuk, majd a reakcióelegyet savval kezeljük. A reakcióelegyet ismert módon dolgozzuk fel.

A reakciót általában 0°C és +150°C, előnyösen +20°C és +100°C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

A reakciót általában normál nyomáson végezzük, de dolgozhatunk megemelt vagy alacsonyabb nyomáson is. Általában normál nyomáson dolgozunk.

A kiindulási vegyületként alkalmazott (III) általános képletű formilvegyületek ismertek vagy ismert eljárások szerint állíthatók elő (26 29 892 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat).

#### B) eljárás

A brómozást a szokásos brómozó szerekkel, így N-bróm-szukcinimiddel vagy brómmal, előnyösen brómmal folytatjuk le.

Bázisként a szokásos bázisokat alkalmazzuk. Ilyenek előnyösen alkálifémek, így a nátrium és a kálium, az alkálifém-hidridek, így a nátrium-hidrid és a kálium-hidrid, az alkálifém-amidok, így a nátrium-amid és a lítium-diizopropil-amid, a szerves fémvegyületek, így a fenil-lítium, az N-butil-lítium, a szek-butil-lítium és a terc-butil-lítium, az alkoholátok, így a nátrium-metanolát, a nátrium-etanolát, a kálium-metanolát, a kálium-etanolát és a kálium-terc-butanolát.

Oldószerként a reakciókörülmények között nem változó szerves oldószereket alkalmazzuk. Ilyenek előnyösen az éterek, így a dietil-éter, a dioxán és a tetrahidrofuran, a szénhidrogének, így a benzol, a toluol, a xilol, a hexán, a ciklohexán és az ásványi olajfrakciók. Alkalmazhatjuk a felsorolt oldószerek elegyét is.

A brómozás  $-120^{\circ}\text{C}$  és  $+100^{\circ}\text{C}$ , előnyösen  $-80^{\circ}\text{C}$  és  $+50^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

A brómozást például úgy folytatjuk le, hogy 1 mól (IV) általános képletű vegyületre számítva 5—1 mól, előnyösen 2—1 mól, különösen 1 mól bázissal aniont képezünk és ezt brómmal bromiddá alakítjuk. A brómvegyületnek ezt követően a (II) általános képletű hidroxilvegyületté való átalakítását célszerűen a brómvegyület izolálása nélkül végezzük. A hidrolízist lefolytathatjuk ismert módon vízzel, adott esetben nyomokban jelenlévő sav, így például sósav vagy kénsav jelenlétében.

A B) eljárást végezhetjük normál nyomáson, de megemelt vagy csökkentett nyomáson is. Általában normál nyomáson dolgozunk.

A (IV) általános képletű vegyületnek a (II) általános képletű vegyületekké való átalakítását más, irodalomból ismert módszer szerint is végezhetjük, az eljárást nem korlátozzuk az itt leírtakra.

A hidroxilezést lefolytathatjuk 2-szulfonil-oxaziridinnel, molibdén-peroxid/piridin-/foszfát vagy oxigén/ foszfát rendszerrel bázis jelenlétében inert szerves oldószerben, mint azt például E. Vedejs a J. Am. Chem. Soc. **96**, 5944 (1974) vagy a J. Org. Chem. **43**, 188 (1978) vagy J. M. Billmers, J. Finn a J. Org. Chem. **49**, 3243 (1984) vagy H. H. Wassermann, B. H. Lipschutz a Tetrahedron Letters **1975**, 1731 irodalmi helyeken leírják.

A kiindulási vegyületként alkalmazott (IV) általános képletű laktonok ismertek vagy ismert eljárások szerint állíthatók elő (34 10 645 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat).

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai hatásspektrummal rendelkeznek.

A vércukorszintcsökkentő hatás vizsgálatához a vizsgálandó anyagokat 140—190 g súlyú hím Wistar-patkányokon vizsgáltuk. A patkányokat a hatóanyag alkalmazását megelőzően 18 órán át éhezettük. A vizsgá-

landó anyagot az alkalmazás előtt közvetlenül tiszta dimetil-szulfoxidban oldottuk. A tiszta dimetil-szulfoxidot (kontroll állatok), illetve a dimetil-szulfoxidban oldott hatóanyagot intravénásan adagoltuk a patkányok far-ki vénájába.

A patkányoktól a hatóanyagok beadagolását követően 30, 60 és 120 perccel vettünk vért a retroorbitális vénaplexusból. Minden 30  $\mu\text{l}$  vért automata diluttorral vettünk és a vért 0,3 ml uranil-acetáttal (0,16%) fehérvjementesítettük. Centrifugálás után a felülúszóban meghatároztuk a glükóztartalmat a glükóz-oxidáz-eljárás szerint színreagensként 4-amino-fenazont alkalmazva Gensac-gyorsanalizátorral fotometriai úton. A kiértékelést a Student t-teszt szerint végeztük, szignifikanciahatárként  $p < 0,05$  értéket választottuk.

Azokat a hatóanyagokat tekintettük hatásosnak, amelyek a csak dimetil-szulfoxidot kapott kontrollcsoport tagjaihoz képest a vércukor-koncentrációt jelentősen, legalább 10%-kal csökkentették.

A következő I. táblázat tartalmazza a vércukor-koncentráció %-os változását a kontrollcsoportéhoz viszonyítva.

I. táblázat

| 30 | A hatóanyag<br>(a példa száma) | Vércukor-koncentrációcsök-<br>kenés a kontroll %-ban<br>1 mg/kg testtömeg i.v. |
|----|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                |                                                                                |
|    | 2.                             | 22                                                                             |
|    | 3.                             | 23                                                                             |

A találmányunk magában foglalja gyógyászati készítmények előállítását is, amelyek egy vagy több találmányunk szerint előállított hatóanyag mellett nem-toxikus, inert gyógyászati hordozókat tartalmaznak.

A készítmények jelen lehetnek adagolási egységekként. Az adagolási egység olyan egységnyi készítményrészlet például tablettát, drázsét, kapszulát, pirulát, kúpot vagy ampulát jelent, amelynek a hatóanyagtartalma tört része vagy többszöröse az egységnyi adagnak. Az adagolási egységek például 1, 2, 3 vagy 4 egységnyi adagot vagy 1/2, 1/3 vagy 1/4 egységnyi adagot tartalmaznak. Az egységnyi adag előnyösen olyan mennyiségű hatóanyagot tartalmaz, amelyet egyszerre adagolunk be és amely a napi adag teljes mennyiségének, felének vagy harmadának vagy negyedének felel meg.

A nemtoxikus inert gyógyászati hordozóanyagok szilárd, félszilárd vagy folyékony hígítószer, töltőanyagok és formálási segédanyagok.

Előnyös gyógyászati készítmények a tabletták, a drázsék, a kapszulák, a pirulák, a granulátumok, a kúpok, az oldatok, a szuszpenziók, az emulziók, a paszták, a kenőcsök, a zselék, a krémek, a porok és a sprayek.

A tabletták, drázsék, kapszulák, pirulák és granulátumok a hatóanyag vagy a hatóanyagok mellett a szokásos hordozóanyago-

kat tartalmaznak. Ezek (a) töltőanyagok, például keményítő, tejcukor, nyerscukor, glükóz, mannit és kvasav, (b) kötőanyagok, például karboxi-metil-cellulóz, alginátok, zselatin, polivinil-pirrolidon, (c) nedvességet megőrző anyagok, például glicerin, (d) szétválasztó anyagok, például agar-agar, kalcium-karbonát és nátrium-hidrogén-karbonát, (e) oldódást lassító anyagok, például paraffin és (f) reszorpciót gyorsító anyagok, például kvaterner ammóniumvegyületek, (g) nedvesítőszer, például cetil-alkohol, glicerin-monosztearát, (h) adszorpciós anyagok, például kaolin és bentonit és (i) síkosítóanyagok, például talkum, kalcium- vagy magnézium-sztearát és szilárd polietilén-glikolok, vagy az (a)–(i) pont alatt felsorolt anyagok elegyei.

A hatóanyagot vagy hatóanyagokat adott esetben egy vagy több hordozóanyaggal mikrokapszulázhatjuk is.

A kúpok a hatóanyag vagy hatóanyagok mellett a szokásos vízdíszítő vagy vízben oldhatatlan hordozóanyagokat tartalmaznak. Ilyenek a polietilén-glikolok, a zsírok, például a kakaóvaj és nagy szénatomszámú észterek (például 14 szénatomos alkohollal 16 szénatomos zsírsavval képzett észter) vagy ezek elegyei.

Az oldatok és emulziók a hatóanyag vagy hatóanyagok mellett a szokásos hordozóanyagokat, így oldószereket, oldódást elősegítő anyagokat és emulgeátorokat, például vizet, etil-alkoholt, izopropil-alkoholt, etil-karbonátot, etil-acetátot, benzil-alkoholt, benzil-benzoátot, propilén-glikolt, 1,3-butilén-glikolt, dimetil-formamidot, olajokat, különösen gyapotmagolajat, földimogyoróolajat, kukoricaolajat, olívaolajat, ricinusolajat és szőlőmagolajat, glicerint, glicerint-formált, tetrahidrofuril-alkoholt, polietilén-glikolokat és szorbitán-zsírsav-észtereket vagy ezek elegyét tartalmaznak.

Parenterális alkalmazás céljára az oldatokat és emulziókat steril és vérizotóniás formában is előállíthatjuk.

A szuszpenziók a hatóanyag vagy a hatóanyagok mellett a szokásos hordozóanyagokat, így folyékony hígítószeret, például vizet, etil-alkoholt, propilén-glikolt, szuszpendálószeret, például etoxilezett izosztearil-alkoholokat, polioxi-etilén-szorbit- és szorbitánésztereket, mikrokristályos cellulózt, alumínium-metahidroxidot, bentonitot, agar-agar és tragantot vagy ezek elegyét tartalmazhatják.

Az előzőekben felsorolt készítmények tartalmazhatnak színezékeket, konzerválószeret, valamint íz és illatjavító adalékokat, például borsmentaolajat és eukaliptuszolajat, továbbá édesítő szert, például szacharint.

A gyógyászati készítményekben a gyógyászati hatóanyag vegyületeket mintegy 0,1–99,5, előnyösen mintegy 0,5–95 tömeg% mennyiségben alkalmazunk.

Az előzőekben felsorolt gyógyászati készítmények a találmányunk szerint előállított vegyületeken kívül további gyógyászati hatóanyagokat tartalmazhatnak.

5 A gyógyászati készítményeket ismert módon, például a hatóanyagnak vagy hatóanyagoknak a hordozóanyaggal vagy hordozóanyagokkal való összekeverésével állítjuk elő.

10 A találmányunk szerint előállított gyógyászati készítmények, amelyek az (I) általános képletű vegyületeket és/vagy ezek sóit tartalmaznak, alkalmazhatók a humán és állatgyógyászatban a szénhidrát-anyagcserével kapcsolatos megbetegedések megelőzésére, a betegség kezelésére és/vagy gyógyítására.

Mind a humán, mind az állatgyógyászatban előnyösen a hatóanyagot vagy hatóanyagokat összesen mintegy 0,5–500 mg/kg, előnyösen 50–100 mg/kg testsúly mennyiségben alkalmazzuk 24 óra alatt, adott esetben több egységnyi adag formájában. Az egységnyi adag a találmány szerinti hatóanyagot (ka)tt előnyösen mintegy 1–80, különösen 3–30 mg/kg testsúly mennyiségben tartalmazza.

Bizonyos esetekben szükséges lehet azonban a megadott adagolási mennyiségtől eltérni a kezelt betegről, annak testsúlyától, a megbetegedés típusától és súlyosságától, a készítmény formájától és adagolási módjától, valamint az adagolás időtartamától, illetve az adagolás intervallumaitól függően. Egyes esetekben elegendő lehet a megadott mennyiségnél kisebb mennyiség alkalmazása, más esetekben az előzőekben megadott mennyiségnél nagyobb mennyiséget kell alkalmazni. A mindenkor szükséges optimális adagolást és alkalmazási módot a szakember határozza meg.

#### Előállítási példa

I. A kiindulási vegyület előállítása

45 1. példa

4-(2-Klór-fenil)-1-etil-7-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b] piridin-3-karbonsav-izopropil-észter ((I) képletű vegyület) előállítása

50

A eljárás

5 mmól 4-(2-klór-fenil)-1-etil-2-formil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-3-metil-észter-5-izopropil-észtert 40 mmól 2 n kálium-hidroxid-oldatban rövid ideig vízfürdőn 40°C hőmérsékleten melegítünk. A reakcióelegyet ezután 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott oldatot aktív szénrel derítjük és sósavval megsavanyítjuk, majd a csapadékot leszívjuk.

60

Kitermelés 30%.

Op.: 145–147°C.

B eljárás

65 60 mmól diizopropil-aminhoz 100 ml tetrahidrofuranban 0°C hőmérsékleten nitrogén

légkörben hozzáadunk 50 mmól butil-lítiumot. A reakcióelegyet lehűtjük  $-78^{\circ}\text{C}$  hőmérsékletre és hozzásepegtetjük 50 ml 4-(2-klór-fenil)-1-etil-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropil-észternek tetrahidrofuranban készített oldatát. A reakcióelegyet 15 percig keverjük  $-78^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten és a kapott oldatot nitrogén segítségével 50 mmól brómnak 50 ml tetrahidrofuranban készített oldatába szivattyúzzuk, majd azonnal hozzáadunk 50 mmól ciklohexént és hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni. A kapott reakcióelegyet bepároljuk, dimetil-szulfoxidban oldjuk és kezdődő zavarosodásig vizet adunk hozzá. A kapott reakcióelegyet 2 óráig állni hagyjuk, vízzel kicsapatjuk, leszívjuk és kloroform/metanol 9:1 elegyével kovasavgélén elválasztjuk.

Kitermelés 30%.

Op.:  $145-147^{\circ}\text{C}$ .

## II. A végtermék előállítás

### 2. példa

4-(2-Klór-fenil)-5,7-dioxo-1-etil-2-metil-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropil-észter ((2) képletű vegyület) előállítása

3,9 g (10 mmól) 4-(2-klór-fenil)-1-etil-7-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropil-észtert feloldunk 6 ml abszolút dimetil-szulfoxidban és a kapott oldatot jégűtés közben 3 ml trifluor-ecetsavanhidriddel elegyítjük és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott reakcióelegyet kovasavgélén gyorsan kromatografáljuk (toluol/etil-acetát 8:2) és a kapott sárga foltot izoláljuk. Bepárlás után a kapott terméket kevés metanollal kristályosítjuk, azonnal leszívjuk és szárítjuk.

Kitermelés 1,65 g (42,3%).

Op.:  $87-90^{\circ}\text{C}$ .

### 3. példa

4-(2-Klór-fenil)-1,4-dihidro-1-etil-2-metil-piridin-3,5,6-trikarbonsav-3-izopropil-észter-dinátriumsó ((3) képletű vegyület) előállítása

120 mg 4-(2-klór-fenil)-5,7-dioxo-1-etil-2-metil-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropil-észtert 20 ml terc-butanolban melegen oldunk és azonnal két ekvivalensnyi mennyiségű 0,2 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal elegyítünk. A kapott terméket fagyasztjuk és fagyasztva szárítjuk.

Kitermelés 120 mg.

Op.: amorf.

A 2. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő vegyületeket:

### 4. példa

4-(2-Klór-fenil)-5,7-dioxo-1-propil-2-metil-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropil-észter (kitermelés: 55%). Op.:  $111^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta=0,85$  (d, 3H), 1,0 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 7,1—7,4 (m, 4H) ppm.

### 5. példa

4-(3-Klór-fenil)-5,7-dioxo-1-etil-2-metil-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropil-észter (kitermelés: 44%). op.:  $106^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta=0,95$  (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 2,5 (s, 3H), 4,0—4,3 (m, 2H), 4,9 (qq, 1H), 5,3 (s, 1H), 7,1—7,3 (m, 4H) ppm.

### 6. példa

4-(2-Klór-fenil)-1,2-dimetil-5,7-dioxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropil-észter op.: amorf (kitermelés 46%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta=0,85$  (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 4,85 (hept., 1H), 5,5 (s, 1H), 7,1—7,4 (m, 4H) ppm.

### 7. példa

4-(3-Klór-2-tienil)-1-etil-2-metil-5,7-dioxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropil-észter. op.:  $133^{\circ}\text{C}$  (kitermelés 62%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=1,0$  (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 2,5 (s, 3H), 4,05 (qd, 1H), 4,3 (qd, 1H), 5,0 (hept., 1H), 5,4 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,2 (d, 1H) ppm.

### 8. példa

4-(2-Klór-fenil)-1-etil-2-metil-5,7-dioxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izobutil-észter op.: amorf (kitermelés: 48%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta=0,7$  (d, 3H), 0,8 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,8 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,7 (dd, 1H), 4,1 (qd, 1H), 4,2 (qd, 1H), 5,5 (s, 1H), 7,1—7,4 (m, 4H) ppm.

### 9. példa (BAY W 6423)

1-Etil-2-metil-4-(2-metil-fenil)-5,7-dioxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-izopropil-észter op.:  $117-118^{\circ}\text{C}$  (kitermelés 65%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=0,8$  (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 4,05 (qd, 1H), 4,25 (qd, 1H), 4,9 (hept., 1H), 5,2 (s, 1H) ppm.

A 3. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő vegyületet:

## 10. példa

4-(2,4-Diklór-fenil)-1-etil-2-metil-piridin-3,5,6-trikarbonsav-3-izopropil-észter-dinátrium-só (kitermelés 85%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta =$  1,1 (d, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,5 (qd, 1H), 3,7 (qd, 1H), 4,9 (hept., 1H), 5,2 (s, 1H), 7,2–7,4 (m, 4H) ppm.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű dihidropiridin-származékok — a képletben

$\text{R}^1$  jelentése 1–2 halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy halogén-tienilcsoport,  $\text{R}^2$  jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,  $\text{R}^3$  jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport, és  $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  jelentése hidroxilcsoport vagy  $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  együtt -O-t alkot —

és gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

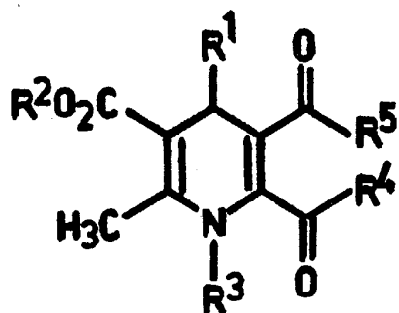
az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  és  $\text{R}^3$  jelentése a megadott és  $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  együtt

-O-t jelent, a (II) általános képletű dihidropiridin-laktol-származékot — a képletben  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  és  $\text{R}^3$  jelentése a tárgyi körben megadott — inert oldószerben, oxidálószer jelenlétében  $-30^\circ\text{C}$  és  $+60^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten oxidáljuk és a kapott anhidridet kívánt esetben bázis jelenlétében inert oldószerben  $0^\circ\text{C}$  és  $100^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten olyan (I) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk, amelynek képletében  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  és  $\text{R}^3$  jelentése a tárgyi körben megadott és  $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  jelentése hidroxilcsoport.

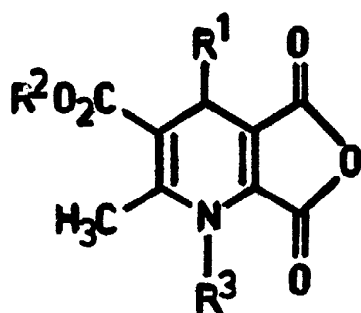
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oxidálószerként dimetil-szulfoxidot, króm(VI)-vegyületet, nátrium- vagy kálium-dikromátot, mangán-dioxidot vagy kálium-permanganátot alkalmazunk.

3. Eljárás vércukorszintcsökkentő hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen, 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  jelentése a már megadott — vagy fiziológiailag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítjuk.

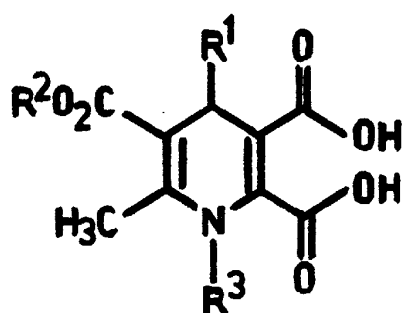
Int.Cl. C 07 D 211/90; C 07 D 491/048;  
A 61 K 31/44



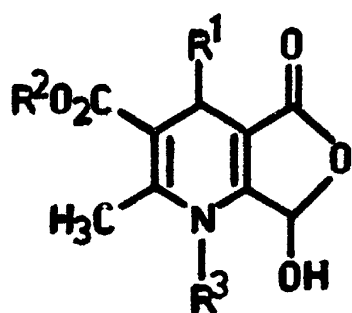
(I)



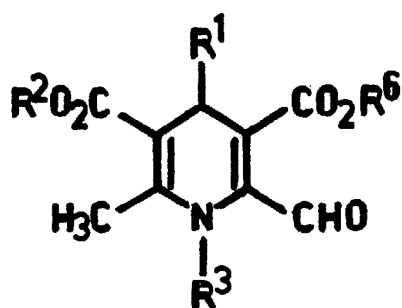
(Ia)



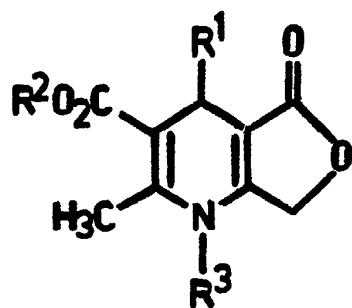
(I b)



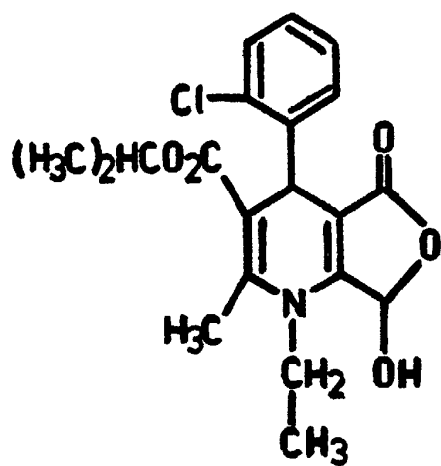
(II)



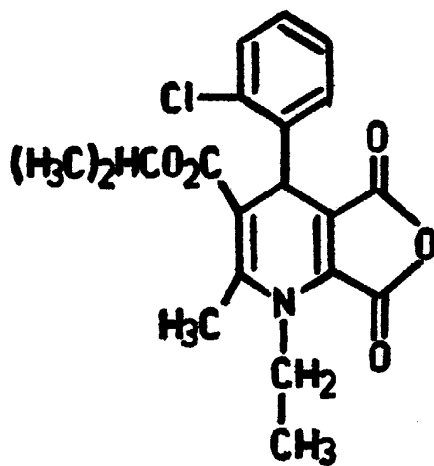
(III)



(IV)

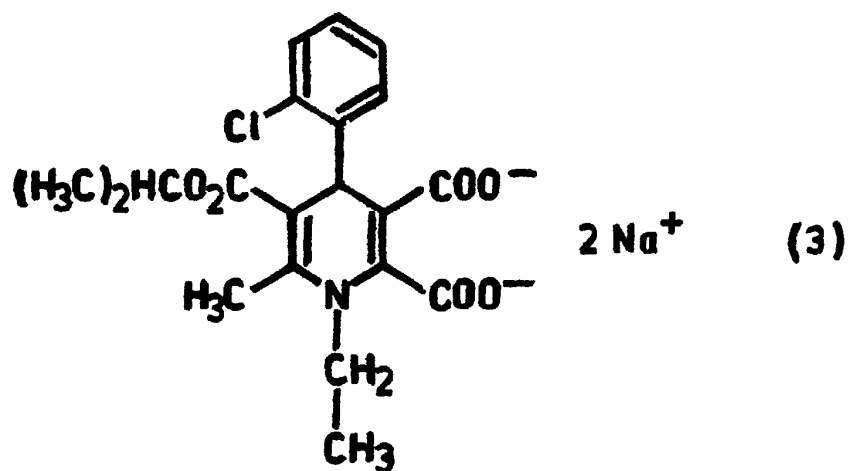


(1)

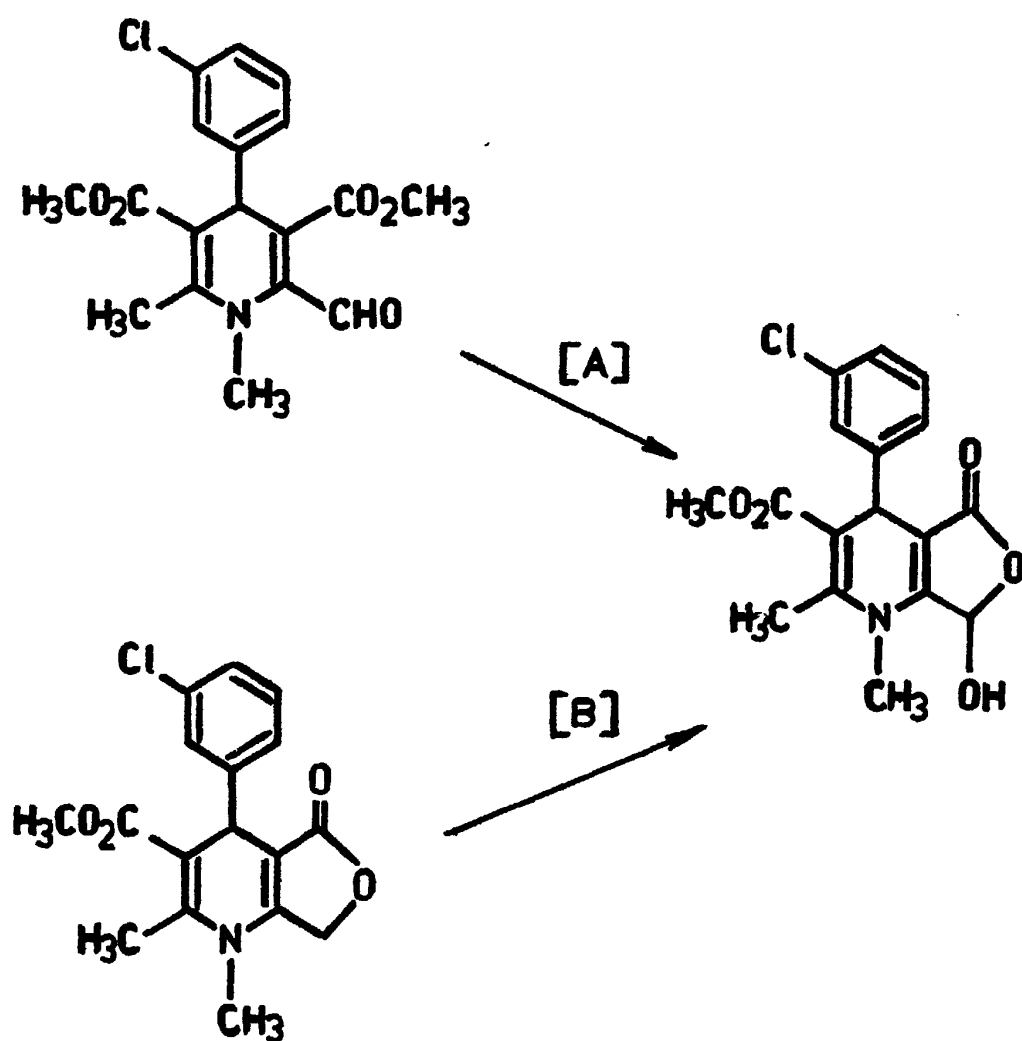


(2)

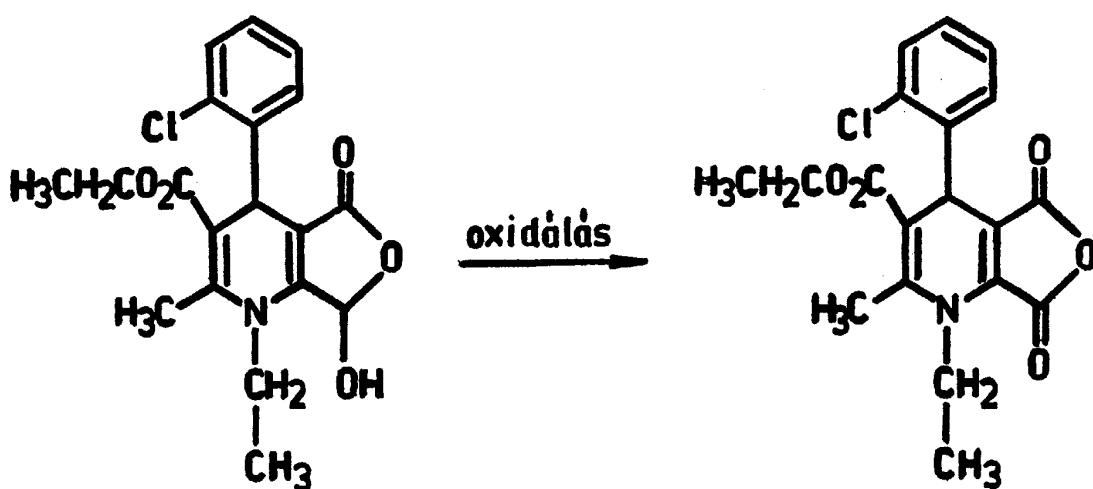
Int.Cl<sub>5</sub> C 07 D 211/90; C 07 D 491/048;  
A 61 K 31/44



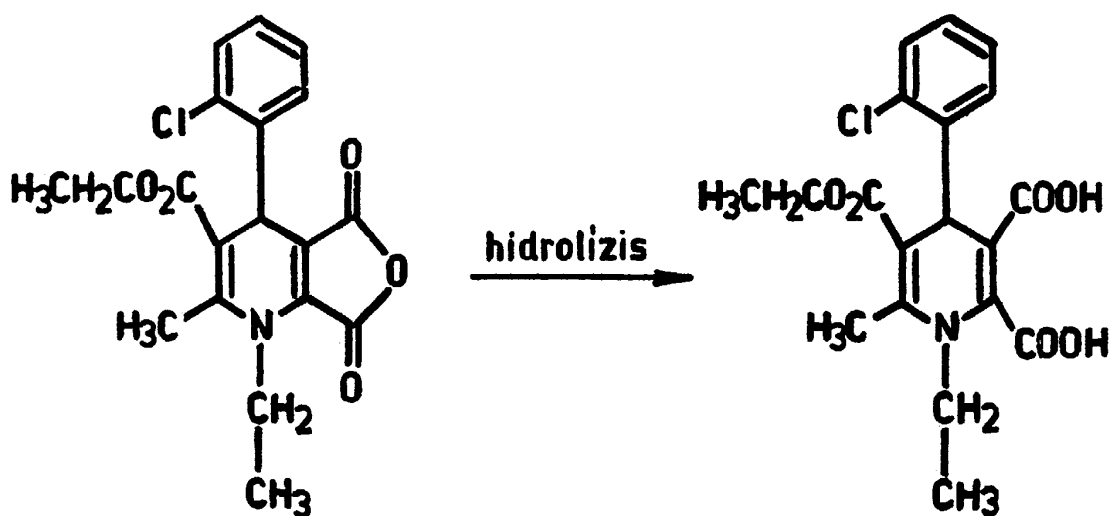
c) reakcióvázlat



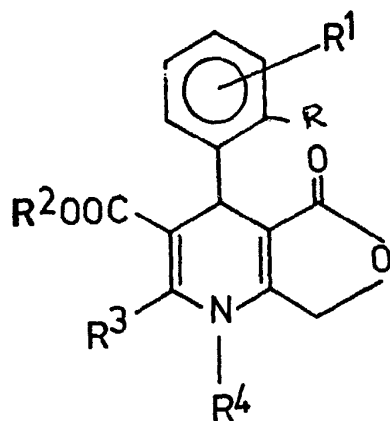
## a.) reakcióvázlat



## b.) reakcióvázlat



Int.Cl.<sub>5</sub> C 07 D 211/90; C 07 D 491/048  
A 61 K 31/44



(A)

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

№ 611. Nyomdaipari vállalat, Ungvár