

2038/90

53904-

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

ELJÁRÁS 1,8-NAFTIRIDIN-SZÁRMAZÉKOK, VALAMINT ILYEN VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

BAYER AG., Leverkusen

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1990. 04. 05.

Elsőbbsége: 1989. 04. 06. (P 39 11 064.8)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 1,8-naftiridin-származékok, valamint sóik és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. Az (I) általános képletben

- A jelentése adott esetben szubsztituált 3-7-tagú, max. 4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport vagy adott esetben szubsztituált arilcsoport,
- B jelentése cikloalkil-, trifluor-metil-, adott esetben szubsztituált alkil- vagy adott esetben szubsztituált arilcsoport,
- D és E jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogén- vagy halogénatom, merkaptó-, hidroxil-, alkoxi- vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport,
- Y jelentése a szénatomon szubsztituált -C=N csoport vagy a szénatomon és a nitrogénatomon is szubsztituált -C-N- csoport,
- Z jelentése oxigén- vagy kénatom,
- G jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-

2028/9

31333

A

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

-53904-

NS105

0070471/04

AGIK 31/435

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

ELJÁRÁS 1,8-NAFTIRIDIN-SZÁRMAZÉKOK, VALAMINT ILYEN VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

BAYER AG., Leverkusen

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók:

Dr. HÜBSCH Walter, Wuppertal

Dr. ANGERBAUER Rolf, Wuppertal

Dr. FEY Peter, Wuppertal

Dr. PHILIPPS Thomas, Köln

Dr. BISCHOFF Hilmar, Wuppertal

Dr. PETZINNA Dieter, Düsseldorf

Dr. SCHMIDT Delf, Wuppertal

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1990. 04. 05.

Elsőbbsége: 1989. 04. 06.

(P 39 11 064.8)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

69329-1174 OE/kov

A találmány tárgya eljárás új szubsztituált 1,8-naftiridin-származékok, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Ismeretes, hogy gombakultúrákból izolált lakton derivátok a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A-reduktáz (HMG-CoA-reduktáz) inhibitorai (Mevinolin, 22 478-A európai szabadalmi leírás, 4 231 938 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). Ezen túlmenően a fenti HMG-CoA-reduktáz inhibitorai közé tartoznak bizonyos indol-származékok és pirazol-származékok is (1 114 027 sz. európai szabadalmi leírás és 4 613 610 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű 1,8-naftiridin-származékoknak meglepetésszerűen az ismert vegyületek hatását meghaladó inhibíciós hatásuk van a HMG-CoA-reduktázra. Az (I) általános képletű vegyületekben

A jelentése 3-7-tagú heterociklusos csoport, amely a kén-, oxigén- vagy nitrogénatomok közül max. 4 heteroatomot tartalmaz és amely adott esetben 1-3-szorosan, azonosan vagy különbözően halogénatommal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil- vagy alkoxi- vagy alkoxi-karbonil- vagy 6-10 szénatomos arilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy

A jelenthet még 6-10 szénatomos arilcsoportot, amely adott esetben 1-5-szörösen, azonosan vagy különbözően max. 10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehet, amely csoportok még hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, fenil- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű

csoporttal szubsztituálva lehetnek, amely utóbbi csoportban

R^1 és R^2 jelentése azonosan vagy különbözően hidrogén-atom, 6-10 szénatomos aril- vagy aril-szulfonil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, 1-8 szénatomos alkil- vagy alkil-szulfonil-csoport, amely utóbbi csoportok még adott esetben 6-10 szénatomos arilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, vagy jelenthetnek még $-COR^3$ általános képletű csoportot is, amely képletben

R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoport vagy fenilcsoport,

az arilcsoport szubsztituense lehet még 1-10 szénatomos aril-, aril-oxi-, aril-tio- vagy aril-szulfonil-csoport, amelyek halogén-, nitro-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, benzil-oxi- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoporttal szubsztituálva vannak, amely utóbbi csoportban R^1 és R^2 jelentése a fenti,

B jelentése 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, trifluor-metil- vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, trifluor-metil- vagy 1-8 szénatomos alkil-tiocsoporttal szubsztituálva van, továbbá 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxicsoporttal vagy aminocsoporttal szubsztituálva van,

D és E jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogén-, halogénatom, merkaptó-, hidroxí-, 1-8 szénatomos alkoxi-,

egyenes vagy elágazó láncú, 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely utóbbi adott esetben hidrox-, fenox-, halogén-, trifluor-metil-, 1-8 szénatomos alkil-tio- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoporttal szubsztituálva van - ez utóbbi képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti -,

D és E jelentése lehet továbbá még 6-10 szénatomos aril-, aril-oxi- vagy aril-tiocsoport, amely adott esetben halogénatommal, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal vagy aminocsoporttal szubsztituálva van,

Y jelentése $\begin{array}{c} -C=N- \\ | \\ F \end{array}$ vagy $\begin{array}{c} -C-N- \\ | \quad | \\ Z \quad G \end{array}$ általános képletű csoport, amelyekben

F jelentése hidrogén- vagy halogénatom, hidrox-, merkaptó- vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkil-tiocsoport, amelyek adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, vagy lehet még 6-10 szénatomos aril-oxi-, benzil-oxi- vagy aril-tiocsoport vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport - a képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti -

Z jelentése oxigén- vagy kénatom,

G jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, max 6 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, ciano-, 1-8 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, 6-10 szénatomos aril- vagy aril-oxi-csoporttal, 5-7-tagú, nitrogén-, oxigén- vagy kénatom közül 4 heteroatomot tartalmazó heterociklu-

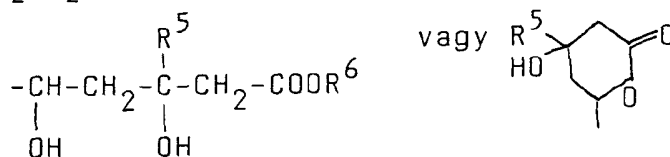
sos csoporttal vagy $-NR^1R^2$, $-COR^3$ vagy $-COOR^4$ általános képletű csoporttal szubsztituálva van, amely képletekben

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti

R^4 jelentése hidrogénatom vagy max. 10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, hidroxil-, fenil- vagy cianocsoporttal szubsztituálva van, továbbá lehet még 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, amino-, hidroxil-, nitro- vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehet,

X jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport, és

R jelentése



általános képletű csoport, amely képletben

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkilcsoport, és

R^6 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet vagy 6-10 szénatomos arilcsoport vagy egy kation.

A fenti (I) általános képletű vegyületek sóinak ugyan-csak HMG-CoA-reduktáz gátló hatásuk van.

Ha a fenti (I) általános képletben R^6 a karboxilcsoporttal egy észtercsoportot képez, az előnyösen fiziológiásan elfogadható észtercsoport, amely in vivo könnyen szabad karboxilcsoporttá alakul és ekkor a megfelelő fiziológiásan elfogadható alkohol

szabadul fel. Ehhez tartoznak például az 1-6 szénatomos alkil-észterek, a 7-10 szénatomos aralkil-észterek, amelyek közül előnyösek az 1-4 szénatomos alkil-észterek és a benzil-észter. Konkrétan például a következő észtercsoportokat nevezzük meg: metil-, etil-, propil- és benzil-észter-csoport.

Ha R^6 jelentése egy kation, akkor az előnyösen fiziológiásan elfogadható fém- vagy ammónium kationt jelent. Ezek közül előnyösek az alkálifém-, illetve földalkálifém-kationok, így például a nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalcium-kationok, továbbá az alumínium- vagy ammónium-kationok, valamint nem toxikus szubsztituált ammónium-kationok, így például 1-4 szénatomos dialkil-amin-, 1-4 szénatomos trialkil-amin-, prokain-, dibenzil-amin, N,N'-dibenzil-etilén-diamin, N-benzil-béta-fenil-etil-amin, N-metil-morfolin- vagy N-etil-morfolin, 1-efenamin, dihidroabietil-amin, N,N'-bisz-dihidroabietil-etilén-diamin, N-rövidszénláncú alkil-piperidin-kation vagy más egyéb aminok, amelyeket sóképzéshez fel lehet használni.

Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartoznak az (Ia) és (Ib) általános képletű csoportok, amelyekben A, B, D, E, X, Y és R jelentése a fenti.

Előnyösek azok az (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

A jelentése piridil- vagy pirimidil-csoport, amelyek adott esetben 1-2-szeresen, azonosan vagy különbözően fluor-, klór- vagy brómatommal-, trifluor-metil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal szubsztituálva vannak, fenil- vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben 1-4-szeresen, azonosan vagy

- különbözően egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva vannak, amely szubsztituensek még adott esetben hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, fenil- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoporttal szubsztituálva vannak, amely utóbbi képletben R^1 és R^2 jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, fenil-, fenil-szulfonil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy alkil-szulfonil-, benzil- vagy benzil-szulfonil- vagy $-COR^3$ általános képletű csoport, amely képletben R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoport vagy fenilcsoport,
- a szubsztituensek közé tartozhat még továbbá a fenil-, fenil-oxi-, fluor-, klór-, bróm-, nitro-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, benzil-oxi- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, amelyben R^1 és R^2 jelentése a fenti,
- B jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fluor-, klór-, bróm-, trifluor-metil- vagy metil-tio-csoporttal szubsztituálva van,
- D és E jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, egyenes vagy elágazó láncú, 1-8 szénatomos alkil-, fenil- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, amely képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti,

Y jelentése $\begin{array}{c} \text{---C=N---} \\ | \\ \text{F} \end{array}$ vagy $\begin{array}{c} \text{---C---N---} \\ || \quad | \\ \text{Z} \quad \text{G} \end{array}$ általános képletű csoport,

amely képletekben

F jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, hidroxí-, merkaptó- vagy 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport, amelyek adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, lehet továbbá fenoxi-, benzil-oxi- vagy $\text{---NR}^1\text{R}^2$ általános képletű csoport, amelyben R^1 és R^2 jelentése a fenti,

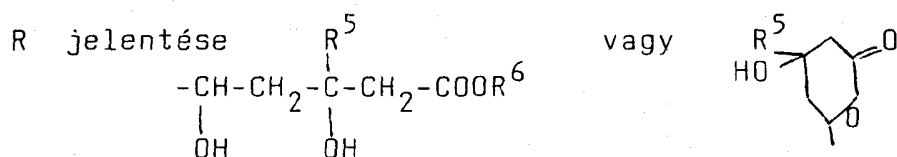
Z jelentése oxigén- vagy kénatom,

G jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, max. 8 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely adott esetben fluor-, klór- vagy brómatommal, ciano-, 1-6 szénatomos alkoxi-, fenil-, fenoxi-, benzil-oxi-, piril-, furil- vagy $\text{---NR}^1\text{R}^2$, ---COR^3 vagy ---COOR^4 általános képletű csoporttal szubsztituálva lehet, amely képletekben

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben hidroxí- vagy fenilcsoporttal vagy fluor-, klór- vagy brómatommal szubsztituálva lehet, továbbá lehet fenilcsoport, amely még fluor-, klór- vagy brómatommal vagy hidroxicssoporttal szubsztituálva lehet,

X jelentése $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ vagy ---CH=CH--- csoport, és



általános képletű csoport, amelyekben

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-8 szénatomos alkilcsoport, és

R^6 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport vagy lehet még fenilcsoport vagy egy kation.

Különösen előnyösek azok az (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek vagy sóik, amelyek képletében

A jelentése fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan, azonosan vagy különbözően 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, amely csoport még adott esetben még hidrox-, metox-, etox-, propox- vagy fenilcsoporttal még szubsztituálva lehet, továbbá a fenilcsoport szubsztituense lehet még fenil-, fenox-, fluor-, klór-, bróm- vagy benzil-oxi-csoport is,

B jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport, továbbá metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil- vagy trifluor-metil-csoport,

D és E jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, hidrox-, metil-, etil-, propil-, izopropil-, metox- vagy etoxics csoport,

Y jelentése $\begin{array}{c} -\text{C}=\text{N}- \\ | \\ \text{F} \end{array}$ vagy $\begin{array}{c} -\text{C}-\text{N}- \\ || \quad | \\ \text{Z} \quad \text{G} \end{array}$ általános képletű csoport,

amely képletekben

F jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom, hidroxil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport, amelyek adott esetben még fenilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, lehet továbbá benzil-oxi- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, amely képletben

R^1 és R^2 jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport,

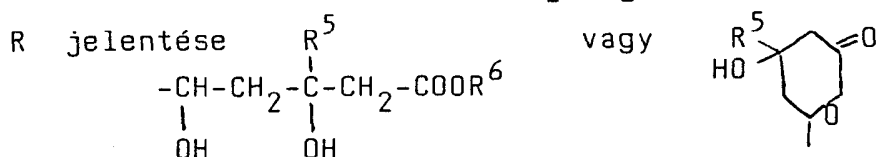
Z jelentése oxigén- vagy kénatom,

G jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fluor-, klóratommal, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, fenil-, benzil-oxi- vagy $-COR^3$ vagy $-COOR^4$ általános képletű csoport, amely képletekben

R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy fenilcsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport,

X jelentése $-CH=CH-$ vagy $-CH_2-CH_2-$ csoport, és



általános képletű csoport, amely képletekben

R^5 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butil-csoport, és

R^6 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izo-

propil-, butil-, izobutil-, terc-butil- vagy benzilcsoport vagy lehet még nátrium-, kálium-, kalcium-, magnézium- vagy ammóniumion.

Az (I) általános képletnek megfelelő szubsztituált 1,8-naftiridil-származékok több aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, így különböző sztereokémiai formákban is előfordulnak. Ennek megfelelően a találmány oltalmi körébe tartozik ezen egyes izomereknek, valamint azok keverékeinek előállítási eljárása is.

Az (I) általános képletben lévő X és R csoport jelentésétől függően különböző sztereoizomer formák léteznek, amelyeket közelebbről a továbbiakban ismertetünk:

a) Ha X jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport, akkor az (I) általános képletű vegyületek két sztereoizomer formában fordulnak elő, amelyek a kettőskötéshez viszonyítva E- vagy Z-konfigurációjúak lehetnek (II) és (III) általános képletű vegyületek, amely képletekben A, B, D, E és R jelentése a fenti).

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek E-konfigurációjúak.

b) Ha R csoport jelentése

$$\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOR}^6 \\ | \quad \quad | \\ \text{OH} \quad \quad \text{OH} \end{array}$$

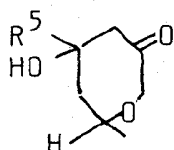
általános

képletű csoport, akkor az (I) általános képletű vegyületekben legalább két aszimmetrikus szénatom van, nevezetesen az a két szénatom, amelyekhez a hidroxicsoportok kapcsolódnak. A hidroxicsoportok egymáshoz viszonyított állásától függően az (I) általános képletű vegyületek a (IV) és (V) általános képletnek megfelelő eritro- illetve treo-formában fordulhatnak elő.

Az eritro- és a treo-konfigurációjú vegyületek további

két-két enantiomert képezhetnek, nevezetesen a 3R,5S-izomereket, illetve a 3S,5R-izomereket (eritro-forma), valamint a 3R,5R- illetve a 3S,5S-izomereket (treo-forma). A fenti vegyületek közül előnyösek az eritro-konfigurációjú vegyületek, különösen előnyösek a 3R,5S-izomerek, valamint a 3R,5S-3S-5R-racemát vegyület.

c) Ha R jelentése



általános képletű csoport,

akkor az 1,8-naftiridin-származékok legalább két aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, ezek közül az egyik szénatom az, amelyikhez a hidroxilcsoport kapcsolódik, a másik, amelyhez a (VI') általános képletű csoport kapcsolódik. A hidroxilcsoportnak a laktongyűrű szabad vegyértékéhez viszonyított helyzetétől függően az (I) általános képletű vegyületek (VI) általános képletű cisz-lakton vagy (VII) általános képletű transz-lakton formában fordulhatnak elő.

Mind a cisz-lakton, mind a transz-lakton vegyületek még további két-két izomert alkothatnak, nevezetesen a 4R,6R- illetve a 4S,6S-izomereket (cisz-lakton vegyületek), valamint a 4R,6S- illetve a 4S,6R-izomereket (transz-lakton vegyületek). Előnyös izomerek a transz-lakton-izomerek, különösen előnyösek a 4R,6S-izomerek (transz), valamint a 4R,6S-4S,6R-racemát vegyület. Példaképpen az (I/1)-(I/12) képleteknek megfelelő konkrét 1,8-naftiridin-származékokat említjük meg.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletnek megfelelő 1,8-naftiridin-származékokat, valamint sóikat - a képletben A, B, D, E, X, Y és R jelentése a fenti - úgy ál-

lítjuk elő, hogy egy (VIII) általános képletű ketont - a képletben A, B, D, E és Y jelentése a fenti és R^7 jelentése alkilcsoport - redukálunk, majd savak előállítása esetén az észtert elszappanosítjuk, lakton előállítása esetén a karbonsavat ciklizáljuk, sók előállítása esetében vagy az észtert vagy a laktont elszappanosítjuk, etilén-vegyületek esetében ($X = -CH_2-CH_2-$) az etén-vegyületet ($X = -CH=CH-$) ismert módon hidrogénezzük, és adott esetben az izomereket elválasztjuk.

A találmány szerinti eljárást az A reakcióvázlaton mutatjuk be.

A találmány szerinti eljárásnál a redukciót ismert redukálószerekkel végezzük, előnyösen olyan szereket alkalmazunk, amelyek a keton-vegyületeknek hidroxil-vegyületekké való redukálására alkalmasak. Különösen előnyösek ennél a redukciónál a fémhidridek vagy komplex fémhidridek inert oldószeres keveréke, amelyek adott esetben még trialkil-borán-vegyületeket is tartalmaznak. Előnyösen például komplex fémhidrideket, így például lítium-boranátot, nátrium-boranátot, kálium-boranátot, cink-boranátot, lítium-trialkil-hidrido-borátot, nátrium-trialkil-hidrido-boranátot, nátrium-ciano-trihidro-boranátot vagy lítium-alumínium-hidridet alkalmazunk. A redukciót különösen előnyösen nátrium-bórhidriddel trietil-borán jelenlétében végezzük.

Oldószerként bármely ismert szerves oldószert felhasználhatunk, amelyek a reakció körülményei között inertek. Ilyenek például a következők: éterek, így például dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán vagy dimetoxi-etán; halogén-szénhidrogének, így

például diklór-metán, triklór-metán, tetraklór-metán, 1,2-diklór-etán vagy szénhidrogének, így például benzol, toluol vagy xilol. Ezeket az oldószereket elegyeik formájában is alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti eljárásnál a ketoncsoportok hidroxilcsoporttá való redukálását különösen előnyösen olyan körülmények között végezzük, amelyeknél a többi funkcionális csoport, így például az alkoxi-karbonil-csoport nem változik. Erre különösen előnyösen alkalmazható a nátrium-bórhidrid mint redukálószer, trietil-borán jelenlétében, az inert oldószer előnyösen például éter.

A redukciót általában -80 és $+30$ °C, előnyösen -78 és 0 °C közötti hőmérsékleten végezzük általában normál nyomáson, de csökkentett vagy emelt nyomást is alkalmazhatunk, így például 0,5-5 bar közötti nyomásértéken dolgozhatunk.

A redukálószerrel általában 1-2 mól, előnyösen 1-1,5 mól mennyiségben alkalmazzuk 1 mól keto-vegyületre számolva.

A fentiekben említett reakciókörülmények között a karbonilcsoportot hidroxilcsoporttá redukálhatjuk anélkül, hogy a kettőskötés egyes kötéssé való átalakulása bekövetkezne.

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, amelyek képletében X jelentése etilén-csoport, a (VIII) általános képletű keton redukálását olyan körülmények között is végezhetjük, amelyek mellett a karbonilcsoport és egyidejűleg a kettőskötés is redukálódik.

Lehetséges továbbá az is, hogy a karbonilcsoport és a kettőskötés redukálását két külön eljárási lépésben végezzük.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sav-

-formái az (Ic) általános képletnek felelnek meg, amely képletben A, B, D, E, Y és R^5 jelentése a fenti.

Az (I) általános képletű vegyületek karbonsav-észterei az (Id) általános képletnek felelnek meg, amely képletben A, B, D, E, Y és R^5 jelentése a fenti és R^7 jelentése alkilcsoport. Az (I) általános képletű vegyületek sói az (Ie) általános képletnek felelnek meg, amely képletben A, B, D, E, Y és R^5 jelentése a fenti és M^{n+} jelentése kation-csoport és n jelentése e kation-csoport vegyértéke.

Az (I) általános képletű vegyületek lakton-formái az (If) általános képletnek felelnek meg, amely képletben A, B, D, E, Y és R^5 jelentése a fenti.

A találmány szerinti eljárásnál az (Ic) képletű karbonsavakat általában az (Id) általános képletnek megfelelő karbonsav-észterekből vagy az (If) általános képletnek megfelelő laktonokból állítjuk elő ismert módon elszappanosítással. Az elszappanosítást általában inert oldószerben ismert módon bázisokkal végezzük, amikoris először az (Ie) képletnek megfelelő sókat nyerjük, amelyeket egy következő lépésben savakkal való kezeléssel az (Ic) képletű szabad sav-vegyületekké alakítjuk.

A fenti elszappanosításnál bázisként bármely ismert szervetlen bázist alkalmazhatunk. Így például felhasználhatók a következő vegyületek: alkálifém-hidroxidok vagy alkáliföldfém-hidroxidok, így például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy bárium-hidroxid; alkálifém-karbonátok, így például nátrium- vagy kálium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát vagy alkálifém-alkoholátok, így például nátrium-metanolát, nátrium-etanolát, kálium-metanolát, kálium-etanolát vagy kálium-terc-butanolát.

Különösen előnyös a nátrium-hidroxid vagy a kálium-hidroxid alkalmazása.

Az elszappanosításnál oldószerként vizet vagy az elszappanosítási reakcióknál általánosan alkalmazott szerves oldószereket alkalmazhatjuk. Előnyösen a következő anyagokat alkalmazzuk: víz, alkoholok, így például metanol, etanol, propanol, izopropanol vagy butanok; éterek, így például tetrahidrofurán vagy dioxán; továbbá dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid. Különösen előnyösen metanolt, tetrahidrofuránt vagy vizet alkalmazunk, de a fenti oldószerek keverékeit is alkalmazhatjuk.

Az elszappanosítást általában 0 és +100 °C közötti, előnyösen +20 és +80 °C közötti hőmérsékleten végezzük általában normál nyomáson, de csökkentett vagy emelt nyomáson is dolgozhatunk, így például 0,5-5 bar nyomás közötti értéken.

Az elszappanosításnál a bázist általában 1-3 mól, előnyösen 1-1,5 mól mennyiségben alkalmazzuk 1 mól észterre, illetve laktonra számolva. Különösen előnyösen moláris mennyiségeket alkalmazunk.

A reakció kivitelezésénél az első lépésben az (Ie) általános képletnek megfelelő sók képződnek mint köztitermékek, amelyeket izolálhatunk is. Az (Ic) általános képletnek megfelelő savakat úgy nyerjük, hogy az (Ie) általános képletű sókat ismert módon szervetlen savakkal kezeljük. Savként előnyösen például ásványi savakat, így például sósavat, hidrogén-bromidot, kénsavat vagy foszforsavat alkalmazunk. Az (Ic) általános képletű karbonsavak előállításánál előnyös, hogyha a bázikus reakciókeverékből a sókat nem izoláljuk, hanem azokat izolálás nélkül megsavanyítjuk. A kapott savakat ismert módon izoláljuk.

Az (If) általános képletű lakton-vegyületek előállításához az (Ic) általános képletű karbonsavakat ismert módon ciklizáljuk, így például a megfelelő sav inert oldószer jelenlétében végzett melegítésével, amely reakciót kívánt esetben molekulaszűrő alkalmazásával végezzük.

A fenti reakciónál oldószerként például a következőket alkalmazhatjuk: szénhidrogének, így például benzol, toluol, xilol; ásványolaj frakciók vagy tetralin, továbbá diglin vagy triglin. előnyösen benzolt, toluolt vagy xilolt alkalmazunk. Eljárhatunk úgy is, hogy a fenti oldószer keverékét alkalmazzuk. Különösen előnyösen szénhidrogéneket, így például toluolt alkalmazunk molekulaszűrő jelenlétében.

A ciklizálást általában -40 és $+200$ °C, előnyösen -25 °C és $+50$ °C közötti hőmérsékleten végezzük általában normál nyomáson, de csökkentett vagy emelt nyomást is alkalmazhatunk, így például 0,5-5 bar nyomásértékek között dolgozhatunk.

A fenti ciklizálási reakciót inert szerves oldószer jelenlétében ciklizáló, illetve vízhasító szer jelenlétében is végezhetjük. Vízhasító szerként például karbodiimideket alkalmazhatunk, előnyösen például N,N'-diciklohexil-karbodiimid-paratoluol-szulfonátot, N-ciklohexil-N'-/2-(N"-metil-morfolinium)-etil/-karbodiimidet vagy N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-karbodiimid-hidrokloridot alkalmazunk.

Oldószerként ismert szerves oldószereket, például valamely következő oldószert alkalmazzuk: éterek, így például dietil-éter, tetrahidrofuran vagy dioxán; klór-szénhidrogének, így például metilén-klorid, kloroform vagy szén-tetraklorid; szénhidrogének, így például benzol, toluol, xilol vagy ásványolaj-frak-

ciók. Különösen előnyösen klór-szénhidrogéneket, így például metilén-kloridot, kloroformot vagy szén-tetrakloridot vagy szénhidrogéneket, így például benzolt, toluolt, xilolt vagy ásványolaj-frakciókat alkalmazunk. Különösen előnyösen klór-szénhidrogéneket, így például metilén-kloridot, kloroformot vagy szén-tetrakloridot alkalmazunk.

A reakciót általában 0 és 80 °C, előnyösen +10 és +50 °C között végezzük.

A ciklizálásnál előnyös, ha a ciklizálást karbodiimidek, mint dehidratálószerrek jelenlétében végezzük.

Az izomerek elválasztását ismert módon végezzük, így például Eliel, E.L. módszere szerint (Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962). Az izomerek elválasztását előnyösen a racém észterek előállítás után végezzük. Különösen előnyösen a (VII) általános képletű transz-lakton racém keverékét választjuk el D-(+)- vagy L-(-)-alfa-metil-benzil-aminnal való kezeléssel, amikor is a szokásos módszer szerint eljárva az (Ig) általános képletű diasztereomer dihidroxi-amid vegyületet nyerjük, amely vegyületet ezt követően szokásos módon kromatográfiával vagy kristályosítással az egyes diasztereomerekre választhatunk szét. Ezt követően az (Ic) általános képletnek megfelelő tiszta enantiomer dihidroxi-savakat a tiszta diasztereomer amidok hidrolízisével nyerjük, a hidrolízist például a diasztereomer amidok szerves bázisokkal, így például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal vizes és/vagy szerves oldószeres közegben, így például alkoholos, például metanolos, etanolos, propanolos vagy izopropanolos közegben végzett kezelésével végezzük. Az így kapott (Ic) általános képletű vegyületeket a fentiekben leírt módon cik-

lizálással a tiszta enantiomer formájú lakton-vegyületekké alakíthatjuk. Általában kimondható, hogy az (I) általános képletű vegyületek enantiomer formáinak előállításánál a végtermék konfigurációja függ a kiindulási anyag konfigurációjától.

Az izomerek elválasztását a B reakcióvázlat szemlélteti.

A (VIII) általános képletű keton kiindulási anyagok új vegyületek.

A (VIII) általános képletű keton-vegyületeket - a képletben A, B, D, E, Y és R^7 jelentése a fenti - úgy állítjuk elő, hogy egy (IX) általános képletű aldehidet - a képletben A, B, D, E és Y jelentése a fenti - inert oldószerben egy (X) általános képletű ecetsav-etil-észterrel - a képletben R^7 jelentése a fenti - bázis jelenlétében reagáltatjuk.

A fent eljárást a C reakcióvázlaton mutatjuk be.

Az eljárásnál bázisként bármely ismert erősen bázikus vegyület felhasználható, így például valamely következő vegyület: szerves lítium-vegyületek, így például N-butil-lítium, szek-butil-lítium, terc-butil-lítium vagy fenil-lítium; továbbá amidok, így például lítium-diizopropil-amid, nátrium-amid vagy kálium-amid; továbbá lítium-hexametil-diszilil-amid vagy alkil-hidridek, így például nátrium-hidrid vagy kálium-hidrid. Ezen vegyületek keveréke szintén alkalmazható, előnyösen N-butil-lítiumot vagy nátrium-hidridet vagy ezek keverékét alkalmazzuk.

A fenti reakciónál adalékként még fém-halogenideket, így például magnézium-kloridot, cink-kloridot vagy cink-bromidot is alkalmazhatunk, előnyösen cink-halogenideket alkalmazunk.

A fenti eljárásnál oldószerként ismert szerves oldószereket alkalmazunk, amelyek a reakciókörülmények között inertek.

Ilyen vegyületek például a következők: éterek, így például di-
etil-éter, tetrahidrofurán, dioxán vagy dimetoxi-etán; szénhid-
rogének, így például benzol, toluol, xilol, ciklohexán, hexán
vagy ásványolaj-frakciók. Ezen oldószerek keveréke is felhasz-
nálható, előnyösen étereket, így például dietil-étert vagy tet-
rahidrofuránt alkalmazunk.

A reakciót általában -80 és $+50$ $^{\circ}\text{C}$, előnyösen -20 $^{\circ}\text{C}$
és szobahőmérséklet között végezzük, általában normál nyomáson,
de csökkentett vagy emelt nyomáson is elvégezhetjük a reakciót,
így például 0,5-5 bar közötti nyomáson.

A fenti eljárásnál az ecetsav-etil-észtert általában
1-5 mól, előnyösen 1-3 mól mennyiségben alkalmazzuk 1 mól alde-
hidre vonatkoztatva.

A kiindulási anyagként alkalmazott (X) általános képletű
ecetsav-etil-észterek ismertek vagy ismert eljárásokkal analóg
módon előállíthatók (Beilstein's Handbuch der organischen Chemie
III, 632, 438).

Példaképpen például a következő ecetsav-etil-észter vegyü-
leteket említjük: ecetsav-metil-észter, ecetsav-etil-észter,
ecetsav-propil-észter, ecetsav-izopropil-észter.

A (IX) általános képletű kiindulási vegyületek előállítását
a következőkben az (Ia) általános képletű 1,8-naftiridin-szár-
mazékok előállítására mutatjuk be. A reakciót a D reakcióvázlat
szemlélteti.

Az A reakcióvázlat szerint a (XI) általános képletű 1,8-
-naftiridin-származékokat - a képletben R^8 jelentése 1-4 szén-
atomos alkilcsoport - az 1. lépésben inert oldószerben, így pél-
dával éterben, például dietil-éterben, tetrahidrofuránban vagy di-

oxánban vagy szénhidrogénekben, így például toluolban fém-hidriddel mint redukálószerrel redukáljuk. Redukálószerként például lítium-alumínium-hidridet, nátrium-ciano-bór-hidridet, nátrium-alumínium-hidridet, diizobutil-alumínium-hidridet vagy nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-dihidroaluminátot alkalmazunk és a reakciót $-75 - +100^{\circ}\text{C}$, előnyösen -80°C és szobahőmérséklet között végezzük, amikor is (XII) általános képletű hidroximetilvegyületet nyerünk. A reakciót előnyösen diizobutil-alumínium-hidriddel tetrahydrofuranban vagy toluolban -78°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük. A kapott (XII) általános képletű hidroximetilvegyületet a 2. lépésben ismert módon (XIII) általános képletű aldehiddé oxidáljuk. Az oxidációt például piridinium-klór-kromáttal végezzük adott esetben alumínium-oxid jelenlétében inert oldószerben, így például szénhidrogénekben, például metilén-kloridban $0-60^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten. Az oxidációt végezhetjük dimetilszulfoxiddal is ismert módon a Swern oxidáció szerint. A kapott (XIII) általános képletű aldehidet egy 3. lépésben dietil-2-(ciklohexil-amino)-vinil-foszfonáttal nátrium-hidrid jelenlétében inert oldószerben, így például éterben, például dietil-éterben, tetrahydrofuranban vagy dioxánban, előnyösen tetrahydrofuranban reagáltatjuk -20 és $+40^{\circ}\text{C}$, előnyösen -5°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, amikor is (IX) általános képletű aldehidet nyerünk.

A fenti reakciónál kiindulási anyagként alkalmazott (XI) általános képletű 1,8-naftiridin-vegyületek újak.

A (XIa) általános képletű vegyületet - a képletben Y jelentése

-C-N- általános képletű csoport, amelyben G és Z jelentése a

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{Z} \quad \text{G} \end{array}$$

fenti - úgy állítjuk elő, hogy egy (XIV) általános képletű 3,4-dihidro-1,8-naftiridint - a képletben A, B, D, E, G, Z és R⁸ jelentése a fenti - oxidálunk (E reakcióvázlat). Az oxidációt például króm-oxiddal vagy nátrium-nitrittel végezzük jégecetben salétromsavval vizes szuszpenzióban cersókkal, így például ammónium-cernitráttal acetonitrilből és vízből álló keverékben vagy diklór-dicián-p-benzokinonnal valamely fentiekben említett inert oldószerben -20 és +150 °C közötti hőmérsékleten. A reakciónál alkalmazott (XIV) általános képletű 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-vegyületek újak.

A (XIV) általános képletet az F reakcióvázlat szerint úgy állítjuk elő, hogy egy megfelelően szubsztituált (XV) általános képletnek megfelelő alfa,béta-telítetlen karbonsav-észtert - a képletben A, B, R⁸ jelentése a fenti - egy (XVI) általános képletű szubsztituált 6-amino-2-piridonnal - a képletben D, E, G és Z jelentése a fenti - reagáltatunk.

A fenti eljárást oldószer nélkül vagy magas forráspontú oldószerben, így például etilén-glikolban vagy dimetil-formamidban adott esetben ecetsav jelenlétében végezzük szobahőmérséklet és +200 °C közötti hőmérsékleten. Előnyösen oldószer nélkül vagy pedig dimetil-formamidban dolgozunk 120 és 160 °C közötti hőmérsékleten.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Y jelentése -C-N- általános képletű csoport - amely

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{Z} \quad \text{G} \end{array}$$

képletben G jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport - úgy is előál-

líthatjuk, hogy egy (XIII), (XIV) vagy egy (I) általános képletű vegyületet - amely utóbbi képletben G jelentése hidrogénatom - egy 1-6 szénatomos alkil-halogeniddel reagáltatunk.

Alkil-halogenidként például metil-jodidot alkalmazunk, a reakciót végezhetjük bázis, így például kálium-terc-butilát jelenlétében valamely fentiekben említett oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban szobahőmérsékleten.

A (XIb) általános képletű vegyületet - a képletben Y jelentése $-C=N-$ általános képletű csoport - a képletben F jelentése

se a fenti - úgy állítjuk elő, hogy egy (XIa) általános képletű vegyületet a szakirodalomból ismert eljárás szerint /L.F. Fieser, M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 1. kötet, 1232 (1967)/ vagy trialkil-oxónium-sóval, előnyösen trimetil-oxónium-tetrafluor-boranáttal szobahőmérsékleten vagy egy bázissal, így például kálium-terc-butiláttal vagy nátrium-hidriddel és egy 1-6 szénatomos alkil-halogeniddel, így például metil-jodiddal, etil-jodiddal vagy izopropil-jodiddal, előnyösen izopropil-jodiddal valamely fentiekben említett oldószerben szobahőmérsékleten reagáltatjuk. Eljárhatunk úgy is, hogy először foszfor-kloriddal, így például foszfor-oxi-trikloriddal reagáltatjuk 1-4 szénatomos dialkil-anilin jelenlétében 0 és $+100^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, majd ezt követően az F csoportot egy nukleofil szubsztitúcióval visszük be.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonsággal rendelkeznek és ily módon gyógyszerek hatóanyagaként alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek különösen a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktáz inhibito-

rai és ennek következtében a koleszterin bioszintézis inhibitorai. Ily módon alkalmasak hiperlipoproteinémia, lipoproteinémia vagy atherosclerosis kezelésére. Az (I) általános képletű vegyületek továbbá a vér koleszterin szintjének csökkentésére is alkalmasak.

Az enzim aktivitás meghatározását G.C. Ness és munkatársainak /Archives of Biochemistry and Biophysics, 197, 493-499 (1979)/ módosított eljárása szerint végeztük. A vizsgálathoz hím patkányokat (300-400 g) 11 napon át altromin-por tápanyaggal kezeltük, amelyhez még kg-ként 40 g kolesztir-amint adagoltunk. Az állatok dekapitációja után a májukat eltávolítottuk és jégre tettük. A májat ezután felaprítottuk és Potter-Elvehjem-homogenizátorban háromszor 3 térfogatnyi következő összetételű anyaggal homogenizáltuk: 0,1 mól szacharóz, 0,05 mól KCl, 0,04 mól K_xH_y foszfát, 0,03 mól etilén-diamin-tetraecetsav, 0,002 mól ditioneitr (SPE)-puffer (pH = 7,2). Ezt követően 15 percen át 15 000 g mellett centrifugáltuk és az üledéket eldobtuk. A felülúszót 75 percig 100 000 g mellett szedimentáltuk. A kapott pelletet 1/4 térfogatnyi SPE-pufferben felvettük, még egyszer homogenizáltuk, majd ismételen 60 percen át 100 000 g mellett centrifugáltuk. A pelletet ötszörös mennyiségű SPE-pufferban felvettük, homogenizáltuk, -78°C hőmérsékleten megfagyasztottuk és itt tároltuk (= enzim oldat).

A vizsgálathoz a vizsgálandó vegyületeket (vagy mevinalint mint összehasonlító anyagot) dimetil-formamidban oldottuk 5 térfogat% 1N nátrium-hidroxid adagolásával és különböző koncentrációban 10 μl mennyiségben alkalmaztuk az enzim vizsgálathoz. A vizsgálat megkezdése előtt a vegyületeket az enzimmel 37°C hőmérsékleten 20 percen át előinkubáltuk. A vizsgálandó minták

mennyisége 0,308 ml volt és a következő összetételű: 4 μ l glükóz-6-foszfát, 1,1 mg szarvasmarha szérum-albumin, 2,1 μ mol ditio-treit, 0,35 μ mol NADP, 1 egység glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz, 35 μ mol K_xH_y -foszfát (pH = 7,2), 20 μ l enzim-preparátum és 56 nmol 3-hidroxi-3-metil-glutaril koenzim A (glutaril-3- ^{14}C) .

60 perces 37 $^{\circ}C$ hőmérsékleten végzett inkubálás után a mintákat centrifugáljuk és 600 μ l felülúszót egy 0,7 x 4 cm nagyságú 5-klorid (anioncserélő, 100-200 mesh) töltetű oszlopra adagoljuk. Az oszlopot 2 ml desztillált vízzel átmossuk, a levett folyadékot és a mosóvizet 3 ml Aquasollal elkeverjük és LKB-szcintillációs számlálóban megszámloljuk. Az IC_{50} -értékeket a százalékos gátlás-vizsgált vegyületek koncentrációja alapján interpolálással határozzuk meg. A relatív inhibíciós hatás meghatározásához az összehasonlító anyagként felhasznált Mevinolin IC_{50} -értékét 1-nek vettük, és a vizsgált vegyületek ezzel egyidejűleg meghatározott IC_{50} -értékeit ehhez hasonlítottuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként alkalmazhatjuk a találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményekben, amelyeket ismert módon állítunk elő. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények lehetnek tabletták, dragsék, pirulák, granulátumok, aeroszólók, szirupok, emulziók, szuszpenziók és oldatok, amelyekhez inert, nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokat és oldószereket alkalmazunk. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények 0,5-98 tömeg%, előnyösen 1-90 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak, azaz olyan mennyiségeket, amelyek elegendők ahhoz, hogy kívánt adagolási lehetőségeket biztosítsanak.

A találmány szerinti eljárásnál a gyógyszerkészítményeket például úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot az oldószerrel és/vagy hordozóanyaggal elkeverjük, adott esetben emulgeálószer és/vagy diszpergálószer jelenlétében. Víz esetében adott esetben szerves oldószereket alkalmazhatunk segédoldószerként. Segédanyagként például valamely következő anyagot alkalmazhatjuk: víz, nem-toxikus szerves oldószerek, így például paraffin (például ásványolaj-frakciók), növényi olajok (például földimogyoró vagy szezámolaj), alkoholok (például etil-alkohol, glicerin), hordozóanyagok, így például természetes közetlisztek (például kaolin, agyagok, talkum, kréta), szintetikus előállított közetlisztek (például nagy diszperzitású kovássav, szilikátok), cukrok (például nád-, tej- vagy szőlőcukor), emulgeálószer /például poli(etilén-oxi)-zsírsav-észterek, poli(etilén-oxi)-zsíralkohol-éterek, alkil-szulfonátok és aril-szulfonátok/, diszpergálószer (például lignin-szulfid szennylúgok, metil-cellulóz, keményítő és poli(vinil-pirrolidon)), továbbá csúsztatóanyagok, például magnézium-sztearát, talkum, sztearinsav és nátrium-lauril-szulfát.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket ismert módon, például orálisan, parenterálisan, perlinguálisan vagy intravénásan adagoljuk. Orális adagolás esetén a tablettákhoz a fentiekben megnevezett hordozóanyagokon kívül még egyéb adalékanyagokat is, így például nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot vagy dikalcium-foszfátot is adagolhatunk további más adalékokkal együtt, így például keményítővel, előnyösen burgonya keményítővel, zselatinnal együtt. Ezek a tabletták még tartalmazhatnak csúsztatóanyagot, így például magnézium-sztearátot, nátrium-la-

uril-szulfátot vagy talkumot is. Vizes szuszpenziók esetén a hatóanyagot a fentiekben megnevezett adalékanyagokon kívül még ízjavító vagy színezékanyagokkal is kiegészíthetjük.

Parenterális adagolású készítmények esetében a hatóanyagot a fentiekben megnevezett folyékony hordozóanyagokban, mint oldószerben feloldjuk.

Intravénás adagolású készítmények esetében a szükséges dózis általában 0,01-1 mg/kg, előnyösen 0,01-0,5 mg/kg, orális adagolásnál pedig 0,01-20 mg/kg, előnyösen 0,1-10 mg/kg.

Mindazonáltal adott esetben szükséges lehet, hogy a fentiekben megadott mennyiségektől, a kezelendő beteg tömegétől, az adagolás módjától, az egyes gyógyszerekkel szembeni érzékenységtől, a készítmény formájától, valamint az adagolási intervallumtól függően eltérjenek. Egyes esetekben elegendő lehet a fentiekben megadott dózisoknál kisebb, más esetekben annál nagyobb mennyiségek adagolása. A nagyobb mennyiségek esetén előnyös, ha a szükséges dózist több kisebb adagra elosztva adagolják.

Előállítási példák

1. példa

E,Z-2-etoxi-karbonil-1-(4-fluor-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-on
/(1) képletű vegyület/

554 g (3,5 mól) izobutiril-ecetsav-etil-észtert elkeverünk 434 g (3,5 mól) 4-fluor-benzaldehiddel 1,8 l izopropanolban és hozzáadagolunk 200 ml izopropanolban oldott 20 ml (0,2 mól) piperidint és 12 ml (0,21 mmól) ecetsavat. A kapott keveréket 1 napon át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban betöményítjük és a visszamaradó anyagot nagyvákuumban ledesztilláljuk. Ily módon 796 g (86 %) cím szerinti vegyületet nyerünk sárgás

olajos anyag formájában, f.pont: 135-140 °C (0,2 mbar).

2. példa

6-Etoxi-karbonil-5-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-7-izopropil-2-oxo-1,8-naftiridin /(2) képletű vegyület/

66 g (0,6 mól) 6-amino-piridin-2-ont /O.A. Seide, A.I. Titow, Ber. dtsch. Chem. Ges. 69, 1884 (1936)/ és 159 g (0,6 mól) 1. példa szerinti vegyületet 50 ml dimetil-formamidban 3 órán át 100 °C hőmérsékleten keverünk, majd az illékony részt 200 °C fürdő hőmérsékleten 0,3 mbar nyomáson ledesztilláljuk. A sötét színű visszamaradó anyagot kloroformmal és kloroform/metanol = 10/1 eleggyel 1 kg szilikagélen átengedjük, majd az oldószert elpárologtatjuk, amikor is 60 g barna színű habszerű anyag marad vissza. Ezt az anyagot 0,7 l diklór-metánban feloldjuk, 39,7 g (0,175 mól) diklór-dicián-p-benzokinonnal elkeverjük és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakciókeveréket leszivatjuk, a szűrletet betöményítjük és 1 kg szilikagélen átengedjük (petrol-éter/ecetsav = 5/1 - 2/1). A szűrletet betöményítjük és a visszamaradó anyagot ecetsav-észter/éter elegyből kikristályosítjuk. Ily módon 21,7 g (10 %) terméket nyerünk színtelen kristályos anyag formájában, op. 182 °C.

3. példa

5-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-6-hidroxi-metil-7-izopropil-2-oxo-1,8-naftiridin /(3) képletű vegyület/

21,7 g (61 mmól) 2. példa szerinti vegyületet 700 ml vízmentes toluolban feloldunk és hozzácsepegtetünk -78 °C hőmérsékleten 2 óra alatt 200 ml 1,5 mólis diizobutil-alumínium-hidrid toluolos oldatot és a kapott reakciókeveréket ezen a hőmérsékle-

ten még 1 órán át keverjük. Ezután hagyjuk lassan szobahőmérsékletre felmelegedni, mialatt óvatosan 200 ml vizet csepegtetünk hozzá. A keveréket kovasavgéllal leszivatjuk, ecetsav-etil-éterrel átmoszuk és a kovasavgélt mégegyszer ecetsav-etil-észterrel felforraljuk. A szerves fázist konyhasó-oldattal átmoszuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, betöményítjük és a visszamaradó anyagot ecetsav-etil-észter/éter elegyből kikristályosítjuk. Ily módon 18,8 g (97 %) terméket nyerünk színtelen kristályos anyag formájában, op. 230 °C (ecetsav-etil-észterből).

4. példa

5-(4-fluor-fenil)-6-formil-1,2-dihidro-7-izopropil-2-oxo-1,8-naftiridin / (4) képletű vegyület/

18,8 g (60 mmól) 3. példa szerinti vegyületet feloldunk 300 ml tetrahidrofuránban, hozzáadunk 12,3 g alumínium-oxidot és 25,9 g (120 mmól) piridinium-klór-kromátot és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 500 g szilikagélen átszűrjük (1-1 liter diklór-metán, petrol-éter/ecetsav = 1/1, ecetsav-etil-észter), a szűrletet rotációs párologtatón betöményítjük és a kívánt anyagot metanollal kikristályosítjuk. Ily módon 13,3 g (71 %) színtelen kristályos anyagot nyerünk, op. 223 °C.

5. példa

(E)-3-/5-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-7-izopropil-2-oxo-1,8-naftiridin-6-il/-prop-2-enal / (5) képletű vegyület/

3 g (100 mmól) 80 %-os nátrium-hidridet 80 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendálunk és 0 °C hőmérsékleten argon atmoszférában hozzácsepegtetünk 80 ml tetrahidrofuránban oldott

13,1 g (50 mmól) dietil-2-(ciklohexil-amino)-vinil-foszfónátot és a kapott keveréket ezen a hőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezután hozzáadagolunk 80 ml tetrahidrofuránban oldott 13 g (42 mmól) 4. példa szerinti vegyületet 0-5 °C hőmérsékleten, majd 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután óvatosan 200 ml vizet adagolunk hozzá és háromszor ecetsav-etil-észterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, betöményítjük és a visszamaradó anyagot 500 ml toluol, 500 ml víz és 27,5 g (218 mmól) oxálsav-dihidrát keverékével 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A toluolos fázist ezután betöményítjük, a visszamaradó anyagot ecetsav-etil-észterrel kezeljük, amikoris 11,35 g (80 %) színtelen kristályos anyag válik ki, op. 261 °C.

6. példa

metil-eritro-(E)-7-/5-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-7-izopropil-
-2-oxo-1,8-naftiridin-6-il/-3,5-dihidroxi-hept-6-én-oát / (6)
képletű vegyület

1,69 g (56,4 mmól) 80 %-os nátrium-hidridet 50 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendálunk és -5 - 0 °C hőmérsékleten argon atmoszférában hozzácsepegtetünk 5 ml tetrahidrofuránban oldott 5,47 g (50,7 mmól) acet-ecetsav-metil-észtert. 15 percig ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd ezen a hőmérsékleten még hozzáadagolunk 41 ml (67,6 mmól) 15 %-os butil-lítium hexános oldatát, majd további 15 perc után 150 ml tetrahidrofuránban oldott 5,68 g (16,9 mmól) 5. példa szerinti vegyületet. A reakciókeveréket 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzácsepegtetünk 120 ml vízben oldott 11,2 g ecetsavat és háromszor ecetsav-etil-észterrel extraháljuk. A szerves fázist

telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd konyhasó oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. Ily módon 7,8 g nyers metil-(E)-7-/5-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-7-izopropil-2-oxo-1,8-naftiridin-6-il/-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-én-oátot nyerünk narancssárga olajos anyag formájában.

A fenti terméket argon atmoszférában 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldjuk, hozzáadagolunk 20,3 ml 1 mólos trietil-borán-tetrahidrofurán-oldatot és 5 percen át az oldaton levegőt vezetünk keresztül. Ezután lehűtjük -78°C -ra, hozzáadunk 767 mg (20,3 mmól) nátrium-bór-hidridet, majd lassan 11 ml metanolt csepegtetünk hozzá és 1 órán át még $-78 - -75^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten keverjük. Ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, amikor kb. -30°C hőmérsékletnél 53 ml 30 %-os hidrogén-peroxidot és 50 ml vizet adagolunk hozzá. A kapott anyagot háromszor ecetsav-etil-észterrel extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (120 g, 230-400 mesh, ecetsav-etil-észter/petrol-éter = (2/1-(4/1))), amikoris színtelen habszerű anyagot nyerünk, mennyisége 4,09 g, amelyet vizes metanolból átkristályosítunk. Ily módon 2,32 g (30 %) színtelen kristályos anyagot nyerünk, op. 148°C .

7. példa

eritro-(E)-7-/5-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-7-izopropil-2-oxo-1,8-naftiridin-6-il/-3,5-dihidroxi-hept-6-én-karbonsav-nátriumsó / (7) képletű vegyület

100 mg (0,22 mól) 6. példa szerinti vegyületet 2,2 ml

tetrahidrofuranban feloldunk és 2,2 ml 0,1N nátrium-hidroxid jelenlétében 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot foszfor-pentoxidon nagyvákuumban szárítjuk. 85 mg színtelen kristályos anyagot nyerünk, op. 170 °C (bomlik).

8. példa

metil-eritro-(R)-7-/5-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-7-izopropil-
-1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-6-il/-3,5-dihidroxi-hept-6-én-
-oát / (8) képletű vegyület/

69 mg (0,6 mmól) kálium-terc-butilátot feloldunk 5 ml dimetil-formamidban és hozzáadagolunk 5 ml dimetil-formamidban oldott 275 mg (0,6 mól) 6. példa szerinti vegyületet és 86 mg (0,6 mól) metil-jodidot és 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután még 138 mg (1,2 mmól) kálium-terc-butilátot és 344 mg (2,4 mmól) metil-jodidot adunk hozzá és egy éjszakán át keverjük. A reakciókeveréket ezután vízre öntjük, háromszor ecetsav-etil-észterrel extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk és betöményítjük, amikoris 0,28 g terméket nyerünk sárgás olajos anyag formájában. Ezt az anyagot szilikagélen kromatografáljuk (20 g, 230-400 mesh, petrol-éter/ecetsav = 1/1, ecetsav-etil-észter), amikoris 52 mg (18 %) kívánt terméket nyerünk szinte len olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,25-1,45 (m, 8H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + 4\text{-H}$), 2,45 (m, 2H, 2-H),
3,07 (d, 1H, OH), 3,45 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,53 (d,
1H, OH), 3,72 (s, 3H, O- CH_3), 3,9 (s, 3H, N- CH_3), 4,1
(m, 1H, C-H), 4,35 (m, 1H, C-H), 5,3 (dd, 1H, 6-H),

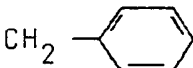
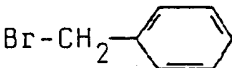
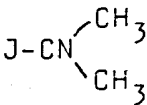
6,43 (d, 1H, 7-H), 6,6 (d, 1H, 3'-H), 7,13 (m, 4H, aromás-H), 7,28 (d, 1H, 4'-H) ppm.

9. példa

(E)-3-/1-etil-5-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-7-izopropil-2-oxo-1,8-naftiridin-6-il/-prop-2-enal / (9) képletű vegyület/

1 g (3 mmól) 5. példa szerinti vegyületet 20 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk és egymás után hozzáadagolunk 5 ml dimetil-formamidban oldott 366 mg (3,3 mmól) kálium-terc-butylátot és 1 ml dimetil-formamidban oldott 510 mg (3,3 mmól) etil-jodidot cseppenként és a kapott reakciókeveréket 90 percen át 60 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután 150 ml jeges vízre öntjük, háromszor ecetsav-etil-észterrel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, szárítjuk, betöményítjük és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (30 g, 230-400 mesh, petrol-éter/ecetsav = (5/1)-(3/1), oszlopátmérő 2,5 cm). Ily módon 850 mg (78 %) színtelen kristályos anyagot nyerünk, op. 123 °C.

A fenti 9. példában leírtak szerint az 5. példa szerinti vegyület mint kiindulási anyag alkalmazásával a következő (10) képletnek megfelelő vegyületeket állítottuk még elő:

Példa száma	R	Reagens	op. (°C)	Kitermelés
10			164	83 %
11				

12. példa

metil-eritro(E)-7-/1-etil-5-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-7-izo-
propil-2-oxo-1,8-naftiridin-6-il/-3,5-dihidroxi-hept-6-én-oát
 /(12) képletű vegyület

830 mg (2,3 mmól) 9. példa szerinti vegyületet a 6. példában leírtak szerint reagáltatunk 103 mg (3,4 mmól) nátrium-hidrid 0,27 ml (2,5 mmól) acet-ecetsav-etil-észter és 2,79 ml (4,6 mmól) 15 %-os butil-lítium felhasználásával. Ily módon 155 mg cím szerinti vegyületet nyerünk (14 %) színtelen kristályos anyag formájában, op. 110 °C (éterből, petrol-éterből kikristályosítva).

A fenti 12. példában leírtak szerint még a következő (12) általános képletnek megfelelő vegyületeket állítjuk elő:

példa száma	R	Kiindulási vegyület (pld. szá- ma)	op. (°C)	¹ H-NMR (COCl ₃)
13	CH ₂ - 	10	amorf	2,45 (m, 2H) 3,4 (m, 1H) 3,7 (s, 3H) 4,1 (m, 1H) 4,35 (n, 1H) 5,3 (dd, 1H) 5,8 (s, 2H) 6,4 (d, 1H) 6,6 (d, 4H)
14		11		

15. példa

eritro-(E)-7-/1-etil-5-(4-fluor-fenil)-1,2-dihidro-7-izopropil-
-2-oxo-1,8-naftiridin-6-il/-3,5-dihidroxi-hept-6-én-karbonsav-

-nátriumsó / (13) képletű vegyület

100 mg (0,2 mmól) 12. példa szerinti vegyületet a 7. példában leírtak szerint reagáltatunk, amikor is 82 mg cím szerinti vegyületet nyerünk (81 %) színtelen habsterő anyag formájában.

FAB-MS: 513 (100 %, M + Na + H, 491/20 %, M + H).

16. példa

transz-6-{2-/5-(4-fluor-fenil)-7-izopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-6-il/-etenil}-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on / (14) képletű vegyület

925 mg (2 mmól) 7. példa szerinti vegyületet 20 ml tetrahidrofuranban és 20 ml vízben oldunk, 1N sósavval a pH értékét 5-re beállítjuk, hozzáadunk 384 mg (2 mmól) N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-karbodiimidet és 1 napon át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 192 g (1 mmól) karbodiimidet adunk még hozzá és a keverést még 2 napon át folytatjuk. Ezután a reakciókeveréket ecetsav-etil-éterrel extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk, majd kromatografáljuk (30 g szilikagél, 230-400 mesh, kloroform, kloroform-metanol = 5/1), majd a kapott terméket kloroform/éter/petrol-éter elegyből kikristályosítjuk, amikor is 179 mg (21 %) színtelen kristályos anyagot nyerünk, op. 233 °C.

17. példa

transz-6-{2-/1-benzil-5-(4-fluor-fenil)-7-izopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-6-il/-etenil}-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on / (15) képletű vegyület/

250 mg (0,59 mmól) 16. példa szerinti vegyületet 5 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk, majd hozzáadagolunk 1 ml

dimetil-formamidban oldott 73 mg (0,65 mmól) kálium-terc-butilátot és 1 ml dimetil-formamidban oldott 110 mg (0,65 mmól) benzil-bromidot és a kapott reakciókeveréket 2,5 órán át 60 °C hőmérsékleten keverjük. A kívánt terméket a 8. példában leírtak szerint nyerjük ki, mennyisége 115 mg (38 %), színtelen habszerű anyag.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,25 (d, 6H), 1,3-1,7 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,4 (sept, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 5,3 (dd, 3H), 5,8 (s, 2H), 6,5 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,0-7,3 (m, 8H), 7,5 (m, 2H).

18. példa

transz-6-{2-/1-ciano-metil-5-(4-fluor-fenil)-7-izopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-6-il/-etenil}-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on /(16) képletű vegyület/

A cím szerinti vegyületet a 8. példában leírtak szerint 120 mg (0,28 mmól) 7. példa szerinti vegyület, 57 mg (0,5 mmól) kálium-terc-butilát és 38 mg (0,5 mmól) klór-acetonitril reagálatásával állítjuk elő. 68 mg (53 %) beige színű olajos anyagot nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,37 (d, 6H), 1,4-1,8 (m, 2H), 2,25 (b, 1H), 2,65 (m, 2H), 3,45 (sept, 1H), 4,25 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,38 (dd, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,03 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 7,13 (m, 4H), 7,38 (d, 1H).

19. példa

(E)-3-/2-klór-5-(4-fluor-fenil)-7-izopropil-1,8-naftiridin-6-il/-

-prop-2-énal /(17) képletű vegyület/

7,8 g (23 mmól) 5. példa szerinti vegyületet 20 ml foszfor-oxi-kloriddal 75 °C hőmérsékletre melegítünk, majd a kapott átlátszó oldatot vákuumban betöményítjük, a visszamaradó anyagot ecetsav-etil-észterben feloldjuk, jeges vízbe öntjük és erőteljesen keverjük. A vizes fázist még kétszer ecetsav-etil-észterrel extraháljuk, a szerves fázisokat szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. Éterből való átkristályosítás után 5,78 g (71 %) színtelen kristályos anyagot nyerünk, op. 142 °C.

A következő 1. táblázatban összefoglalt vegyületeket a következők szerint vagy azzal analóg módon állítottuk elő:

46 mg (1,55 mmól) 80 %-os nátrium-hidridet 5 ml tetrahidrofuranban szuszpendálunk és 0 °C hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 1 ml tetrahidrofuranban oldott 167 mg (1,55 mmól) benzil-alkoholt és 15 percen át még keverjük. Ezen a hőmérsékleten ezután 5 ml tetrahidrofuranban oldott 0,5 g (1,4 mmól) 19. példa szerinti vegyületet csepegtetünk hozzá és 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 1,6 ml ecetsav és 20 ml víz keverékét adagoljuk hozzá, kétszer 20-20 ml ecetsav-etil-észterrel extraháljuk, szárítjuk, a szerves fázisokat egyesítjük, betöményítjük és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (230-400 mexh, 20 g, petrol-éter/ecetsav = 6/1 → 3/1). Éter/petrol-éter elegyből való kristályosítás után 286 mg (49 %) színtelen kristályos anyagot nyerünk, op. 182 °C.

1. táblázat

(17/1) képletű vegyület

Példa száma	R	Reagens, bázis reakciókörülm.	op. (°C) (Oldószer)	Kitermelés (%)
20	$-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{HO}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, NaH, 2,5 óra, szobahőmér- séklet, tetrahidro- furán	182 éter, petroléter	49
21	$-\text{OCH}_3$	NaOCH_3 , 2 óra, szo- bahőmérséklet, tetra- hidrofurán	178 CH_2Cl_2 , petroléter	26
22	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NaH, olaj, 10 perc, vissza- folyatás, tetrahidro- furán	olaj	26
23	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, DBU, 4 óra, szobahőmérsék- let, tetrahidrofurán	208	61
24	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	$\text{H}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, 1 óra, CH_3 visszafolyatás, dioxán	158	31

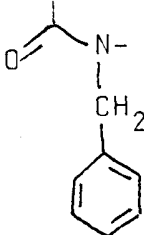
A következő 2. táblázatban összefoglalt vegyületeket a 12. példában leírtak szerint a 19., 20., 21., 22., 23. és 24. példa szerint előállított kiindulási vegyületekből nyertük.

2. táblázat

Példa száma	R	op. (°C) Oldószer	¹ H-NMR (CDCl ₃)
25	-O-CH ₂ -C ₆ H ₅	170, éter	
26	-OCH ₃	155, éter, petroléter	
27	-O-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	amorf	1,08 (s, 9H), 2,45 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,58 (d, 1H).
28	-S-CH ₂ -C ₆ H ₅	165	
29	-N-CH ₂ -C ₆ H ₅ CH ₃	134 éter	
30	Cl	207 éter	

A következő 3. táblázatban összefoglalt vegyületeket a 7. példában leírtak szerint állítottuk elő.

3. táblázat

Példa száma	Y	Kiindulási vegyület	Kitermelés	op. (°C)	FAB-MS
31	$\text{Cl}-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{N}-$	30	92	150 (bomlik)	
32	 $\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{N}-$	25	100		575 (M+Na)
33		10	92		554 (M+Na)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 1,8-naftiridin-származékok, valamint sóik előállítására - a képletben

A jelentése 3-7-tagú heterociklusos csoport, amely a kén-, oxigén- vagy nitrogénatomok közül max. 4 heteroatomot tartalmaz és amely adott esetben 1-3-szorosan, azonosan vagy különbözően halogénatommal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil- vagy alkoxi- vagy alkoxi-karbonil- vagy 6-10 szénatomos arilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy

A jelenthet még 6-10 szénatomos arilcsoportot, amely adott esetben 1-5-szörösen, azonosan vagy különbözően max. 10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehet, amely csoportok még hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, fenil- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoporttal szubsztituálva lehetnek, amely utóbbi csoportban

R^1 és R^2 jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom, 6-10 szénatomos aril- vagy aril-szulfonil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, 1-8 szénatomos alkil- vagy alkil-szulfonil-csoport, amely utóbbi csoportok még adott esetben 6-10 szénatomos arilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, vagy jelenthetnek még $-COR^3$ általános képletű csoportot is, amely képletben

R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos

- alkil- vagy alkoxicsoport vagy fenilcsoport,
 az arilcsoport szubsztituense lehet még 1-10 szénatomos aril-,
 aril-oxi-, aril-tio- vagy aril-szulfonil-csoport, amelyek
 halogén-, nitro-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-,
 trifluor-metil-tio-, benzil-oxi- vagy $-NR^1R^2$ általános
 képletű csoporttal szubsztituálva vannak, amely utóbbi
 csoportban R^1 és R^2 jelentése a fenti,
- B jelentése 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, trifluor-me-
 til- vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos al-
 kilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, trifluor-
 -metil- vagy 1-8 szénatomos alkil-tiocsoporttal szubszt-
 tituálva van, továbbá 6-10 szénatomos arilcsoport, amely
 adott esetben halogénatommal, ciano-, nitro-, trifluor-
 -metil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-,
 alkoxi- vagy alkoxicsoporttal vagy aminocsoporttal szubszt-
 tituálva van,
- D és E jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogén-, ha-
 logénatom, merkaptó-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-,
 egyenes vagy elágazó láncú, 1-10 szénatomos alkilcsoport,
 amely utóbbi adott esetben hidroxil-, fenoxil-, halogén-,
 trifluor-metil-, 1-8 szénatomos alkil-tio- vagy $-NR^1R^2$
 általános képletű csoporttal szubsztituálva van - ez
 utóbbi képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti -,
- D és E jelentése lehet továbbá még 6-10 szénatomos aril-,
 aril-oxi- vagy aril-tiocsoport, amely adott esetben halo-
 génatommal, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, egyenes vagy
 elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alk-
 oxi-karbonil-csoporttal vagy aminocsoporttal szubsztitu-

álva van,

Y jelentése $\begin{array}{c} \text{---C=N---} \\ | \\ \text{F} \end{array}$ vagy $\begin{array}{c} \text{---C-N---} \\ || \quad | \\ \text{Z} \quad \text{G} \end{array}$ általános képletű csoport,
amelyekben

F jelentése hidrogén- vagy halogénatom, hidroxí-, merkapto- vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkil-tiocsoport, amelyek adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, vagy lehet még 6-10 szénatomos aril-oxi-, benzil-oxi- vagy aril-tiocsoport vagy $\text{---NR}^1\text{R}^2$ általános képletű csoport - a képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti -

Z jelentése oxigén- vagy kénatom,

G jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, max 6 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, ciano-, 1-8 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi-, 6-10 szénatomos aril- vagy aril-oxi-csoporttal, 5-7-tagú, nitrogén-, oxigén- vagy kénatom közül 4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoporttal vagy $\text{---NR}^1\text{R}^2$, ---COR^3 vagy ---COOR^4 általános képletű csoporttal szubsztituálva van, amely képletekben

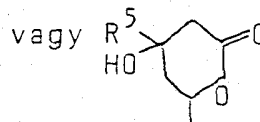
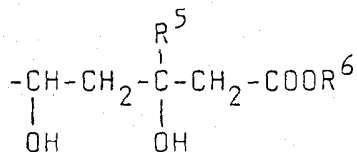
R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti

R^4 jelentése hidrogénatom vagy max. 10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, hidroxí-, fenil- vagy cianocsoporttal szubsztituálva van, továbbá lehet még 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, amino-, hidroxí-, nitro- vagy

cianocsoporttal szubsztituálva lehet,

X jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport, és

R jelentése



általános képletű csoport, amely képletben

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú
1-10 szénatomos alkilcsoport, és

R^6 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú,
1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fe-
nilcsoporttal szubsztituálva lehet vagy 6-10 szénato-
mos arilcsoport vagy egy kation,

az a l j e l l e m e z v e , hogy egy (VIII) általános képletű
ketont - a képletben A, B, D, E és Y jelentése a fenti, és R^7
jelentése alkilcsoport - redukálunk, majd

a savvegyületek előállítására az észtert elszappanosítjuk,

a lakton-vegyületek előállítására a karbonsav-vegyületeket cikli-
záljuk,

a sók előállítására vagy az észtert, vagy a laktont elszappano-
sítjuk,

az etilén-vegyületek előállítására ($\text{X} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) az etén-vegyü-
leteket ($\text{X} = -\text{CH}=\text{CH}-$) hidrogénezzük,

és adott esetben az izomereket elválasztjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (Ia) és (Ib)
általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amely képle-
tekben

A jelentése piridil- vagy pirimidil-csoport, amelyek adott
esetben 1-2-szeresen, azonosan vagy különbözően fluor-,
klór- vagy brómatommal-, trifluor-metil-, egyenes vagy

elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenil-csoporttal szubsztituálva vannak, fenil- vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben 1-4-szeresen, azonosan vagy különbözően egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva vannak, amely szubsztituensek még adott esetben hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, fenil- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoporttal szubsztituálva vannak, amely utóbbi képletben R^1 és R^2 jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, fenil-, fenil-szulfonil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy alkil-szulfonil-, benzil- vagy benzil-szulfonil- vagy $-COR^3$ általános képletű csoport, amely képletben

R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoport vagy fenilcsoport, a szubsztituensek közé tartozhat még továbbá a fenil-, fenil-oxi-, fluor-, klór-, bróm-, nitro-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, benzil-oxi- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, amelyben R^1 és R^2 jelentése a fenti,

B jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fluor-, klór-, bróm-, trifluor-metil- vagy metil-tio-csoporttal szubsztituálva van,

D és E jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, egyenes vagy el-

ágazó láncú, 1-8 szénatomos alkil-, fenil- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, amely képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti,

Y jelentése $\begin{array}{c} -C=N- \\ | \\ F \end{array}$ vagy $\begin{array}{c} -C-N- \\ || \quad | \\ Z \quad G \end{array}$ általános képletű csoport, amely képletekben

F jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, hidroxil-, merkaptol- vagy 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport, amelyek adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, lehet továbbá fenoxi-, benzil-oxi- vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, amelyben R^1 és R^2 jelentése a fenti,

Z jelentése oxigén- vagy kénatom,

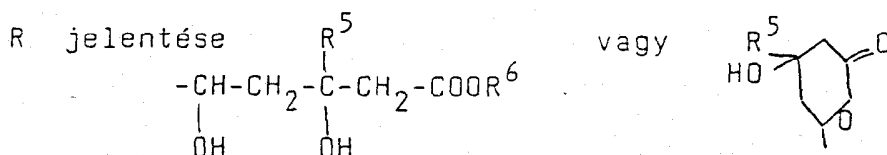
G jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, max. 8 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely adott esetben fluor-, klór- vagy brómatommal, ciano-, 1-6 szénatomos alkoxi-, fenil-, fenoxi-, benzil-oxi-, piril-, furil- vagy $-NR^1R^2$, $-COR^3$ vagy $-COOR^4$ általános képletű csoporttal szubsztituálva lehet, amely képletekben

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy fenilcsoporttal vagy fluor-, klór- vagy brómatommal szubsztituálva lehet, továbbá lehet fenilcsoport, amely még fluor-, klór- vagy brómatommal vagy hidroxicsoporthal szubsztituálva

lehet,

X jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport, és



általános képletű csoport, amelyekben

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-8 szénatomos alkilcsoport, és

R^6 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport vagy lehet még fenilcsoport vagy egy kation -,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (Ia) és (Ib) általános képletű 1,8-naftiridin-származékok előállítására, amelyek képletében

- A jelentése fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan, azonosan vagy különbözően 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, amely csoport még adott esetben még hidrox-, metox-, etox-, propox- vagy fenilcsoporttal még szubsztituálva lehet, továbbá a fenilcsoport szubsztituense lehet még fenil-, fenox-, fluor-, klór-, bróm- vagy benzil-oxi-csoport is,
- B jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport, továbbá metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil- vagy trifluor-metil-csoport,

D és E jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, hidroxil-, metil-, etil-, propil-, izopropil-, metoxi- vagy etoxycsoport,

Y jelentése $\begin{array}{c} \text{---C=N---} \\ | \\ \text{F} \end{array}$ vagy $\begin{array}{c} \text{---C=N---} \\ || \quad | \\ \text{Z} \quad \text{G} \end{array}$ általános képletű csoport,

amely képletekben

F jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom, hidroxil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport, amelyek adott esetben még fenilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, lehet továbbá benzil-oxi- vagy $\text{---NR}^1\text{R}^2$ általános képletű csoport, amely képletben

R^1 és R^2 jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport,

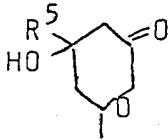
Z jelentése oxigén- vagy kénatom,

G jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fluor-, klóratommal, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, fenil-, benzil-oxi- vagy ---COR^3 vagy ---COOR^4 általános képletű csoport, amely képletekben

R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy fenilcsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport,

X jelentése ---CH=CH--- vagy $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ csoport, és

R jelentése $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ \text{---CH---CH}_2\text{---C---CH}_2\text{---COOR}^6 \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$ vagy 

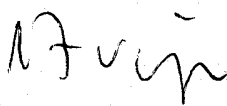
általános képletű csoport, amely képletekben

R^5 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izo-
propil-, butil-, izobutil- vagy terc-butil-csoport,
és

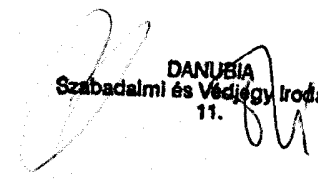
R^6 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izo-
propil-, butil-, izobutil-, terc-butil- vagy ben-
zilcsoport vagy lehet még nátrium-, kálium-, kal-
cium-, magnézium- vagy ammóniumion -,

a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y a m e g f e l e l ő k i i n d u l á s i a n y a g o k a t
a l k a l m a z z u k .

4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l
j e l l e m e z v e , h o g y h a t ó a n y a g k é n t v a l a m e l y , 1 . i g é n y p o n t s z e -
r i n t e l ő á l l í t o t t (I) á l t a l á n o s k é p l e t ű v e g y ű l e t e t v a g y s ó j á t
- a képletben A, B, D, E, Y, X és R jelentése az 1. igénypont
szerinti - gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyaggal és
adott esetben egyéb segédanyaggal összekeverjük és adagolásra
alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



A meghatalmazott:



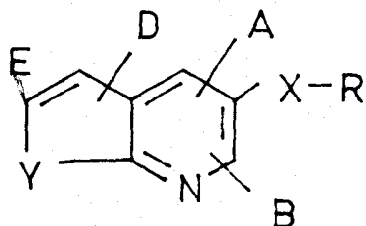
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
11.

2098/90

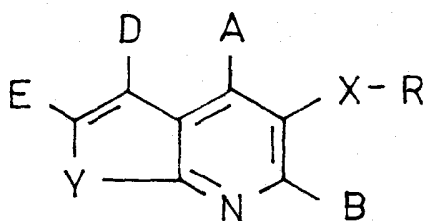
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

-53904

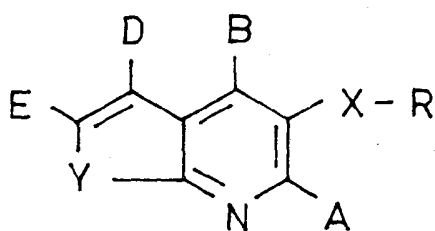
17/1



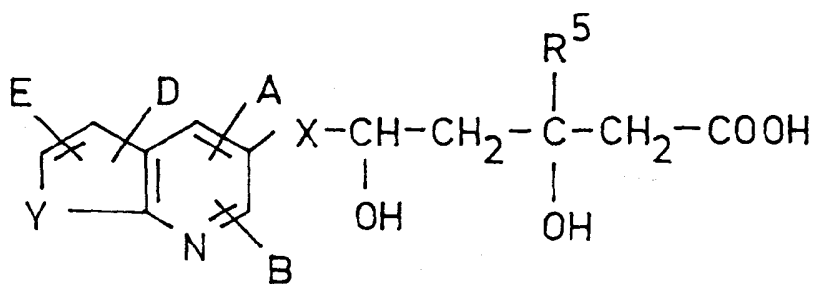
(I)



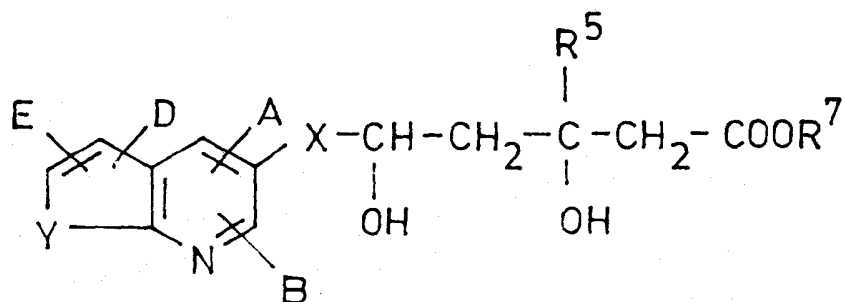
(Ia)



(Ib)



(Ic)



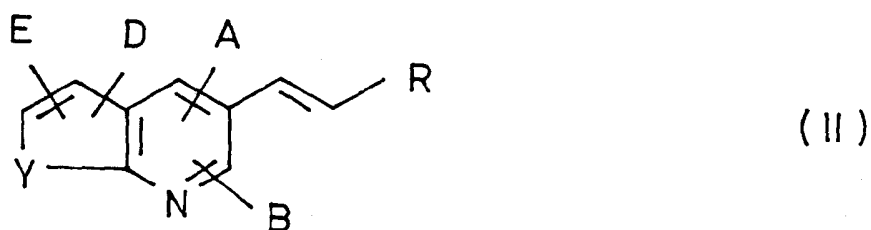
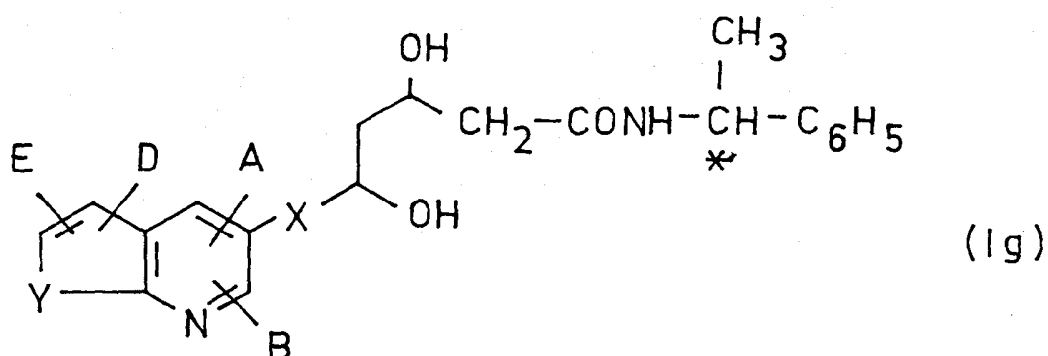
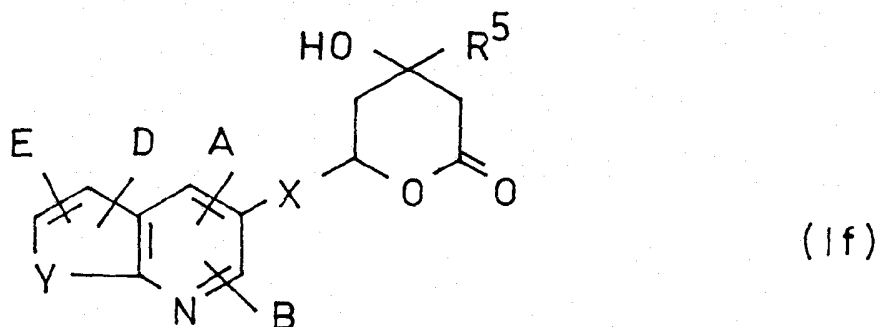
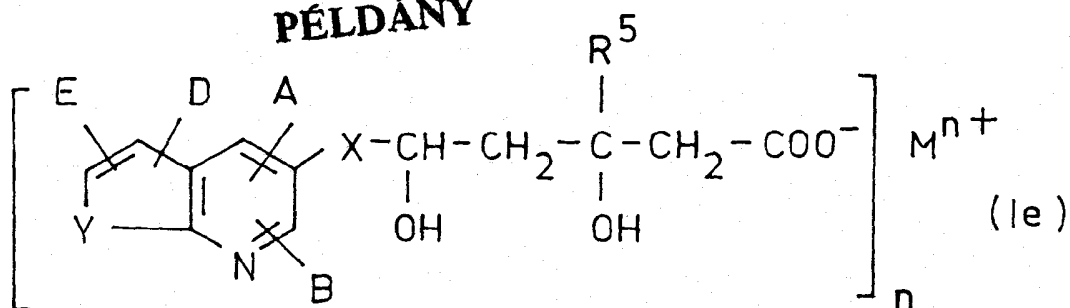
(Id)

2098190

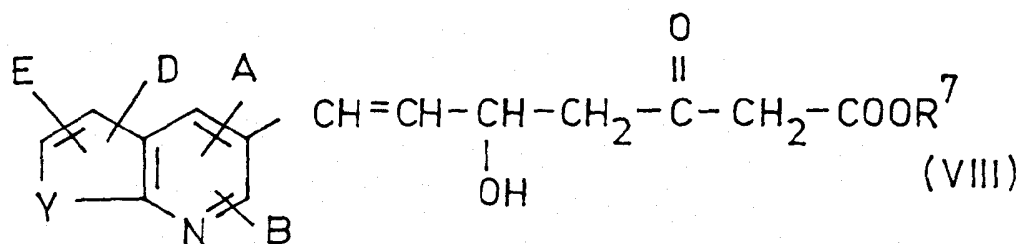
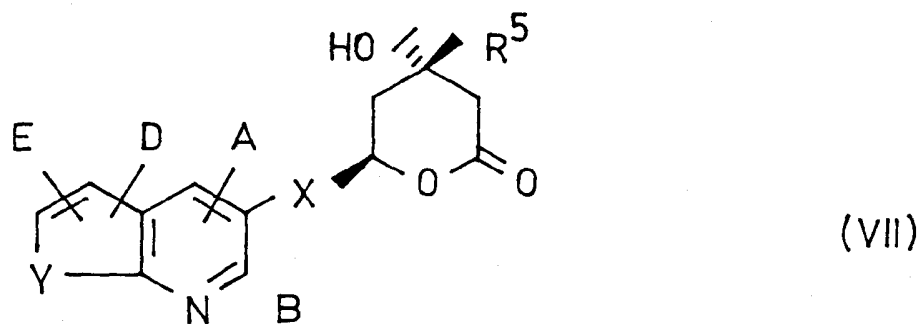
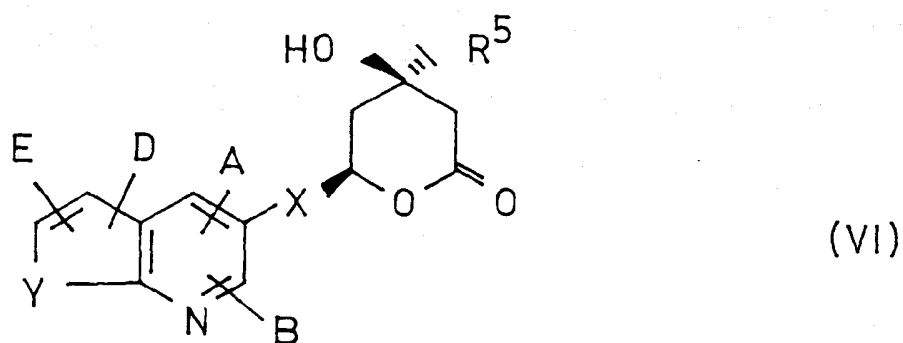
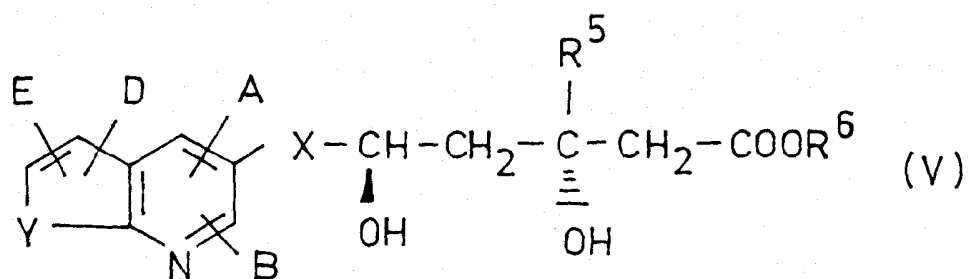
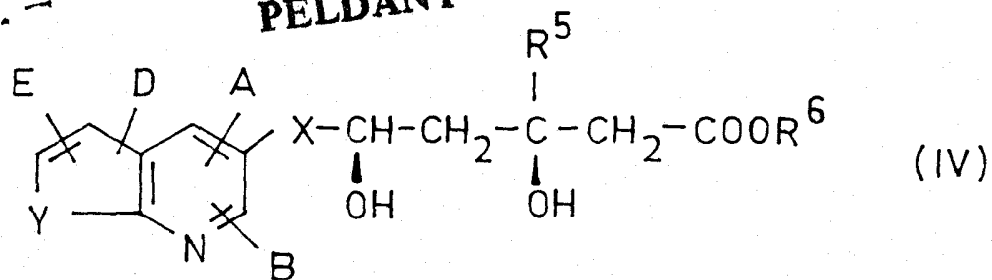
31393

17/2

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

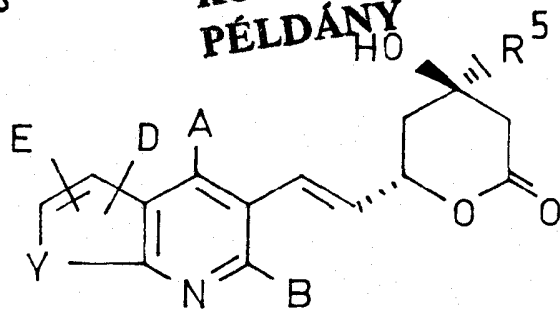


2098/90

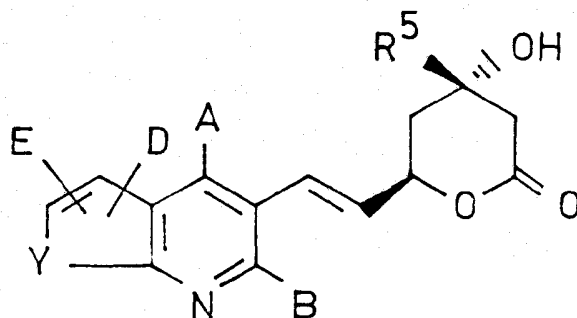
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

31393

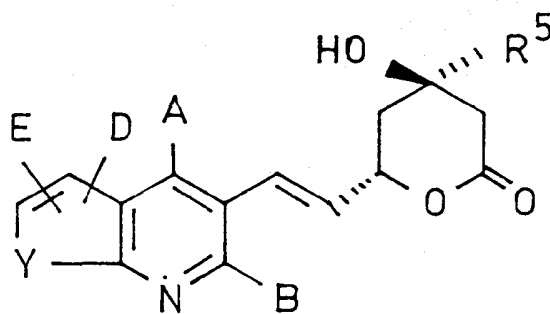
17/4



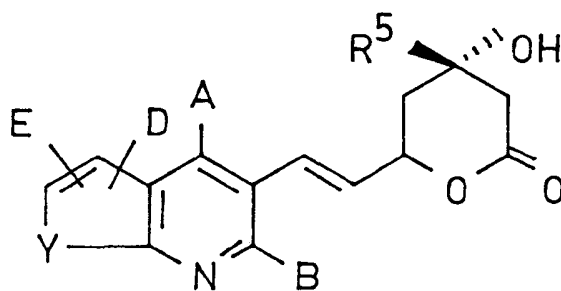
(I/1)



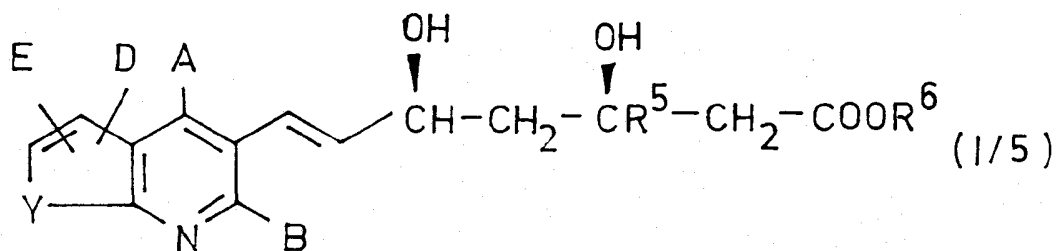
(I/2)



(I/3)

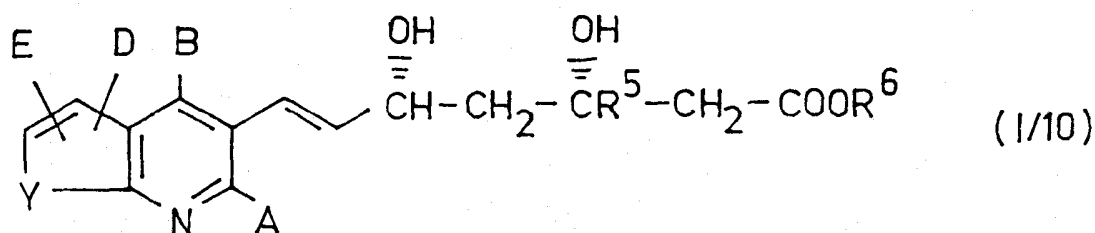
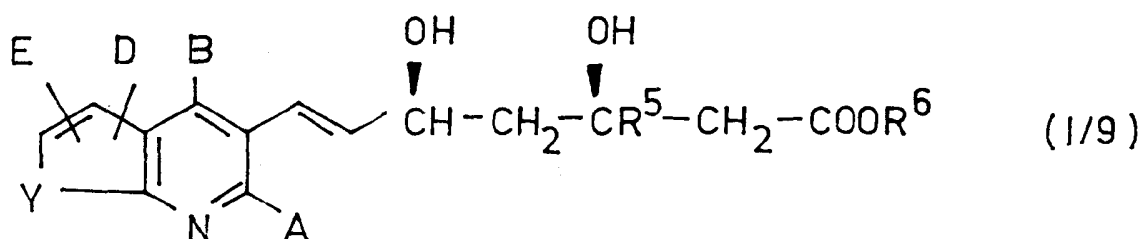
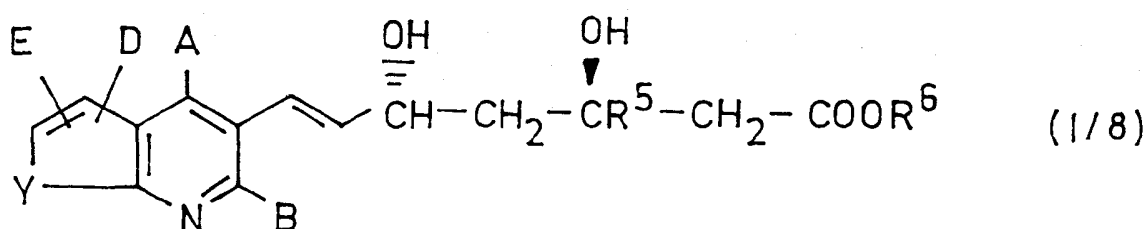
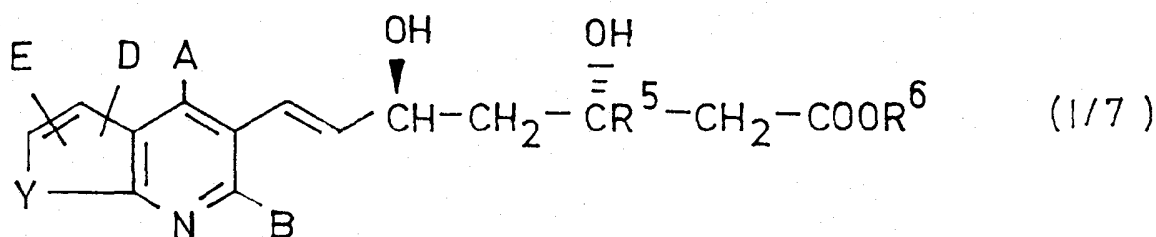
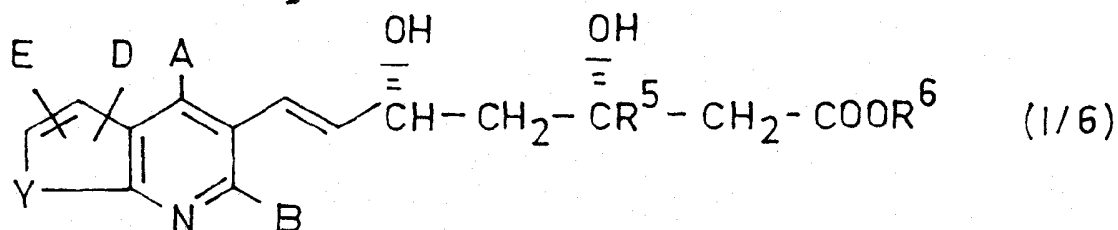


(I/4)



(I/5)

2098/90

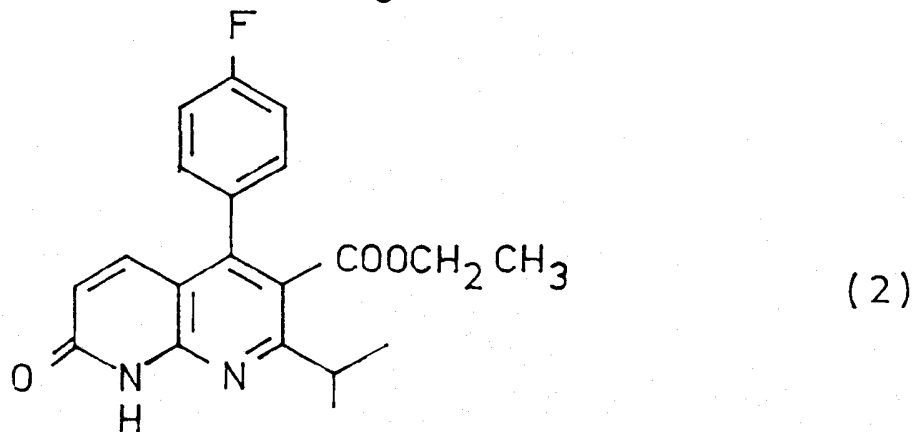
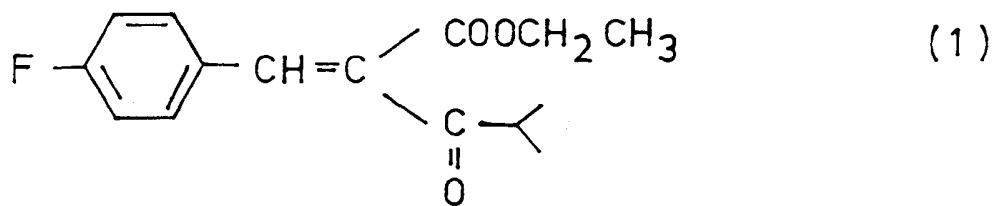
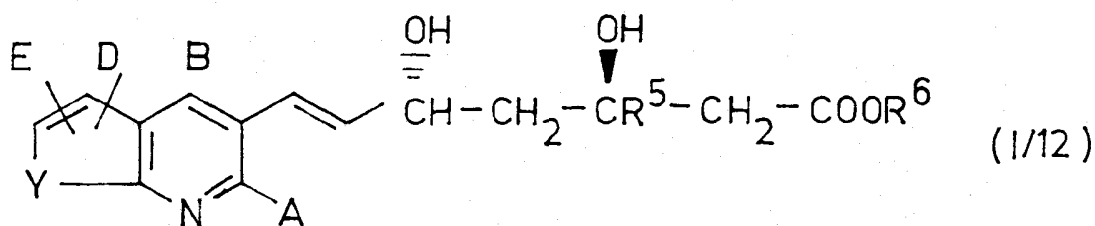
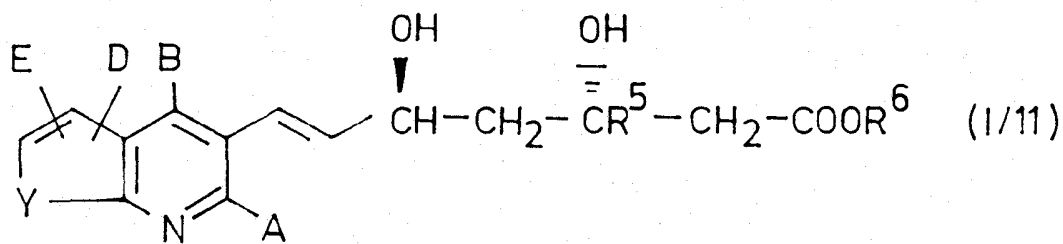
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

2098/90

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

17 / 6

31393

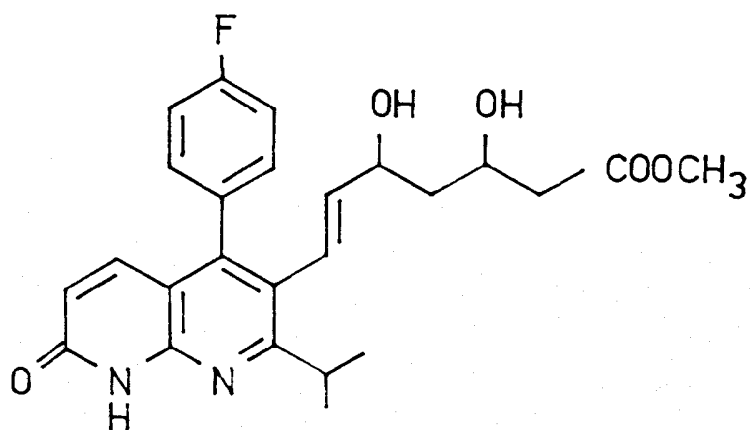
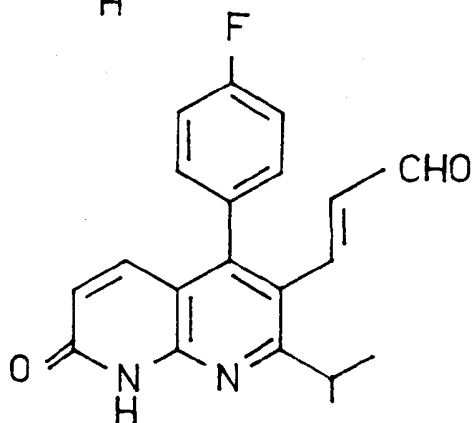
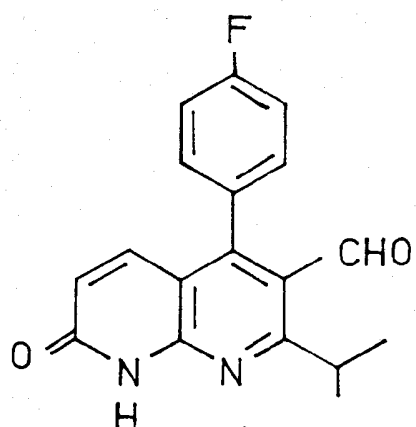
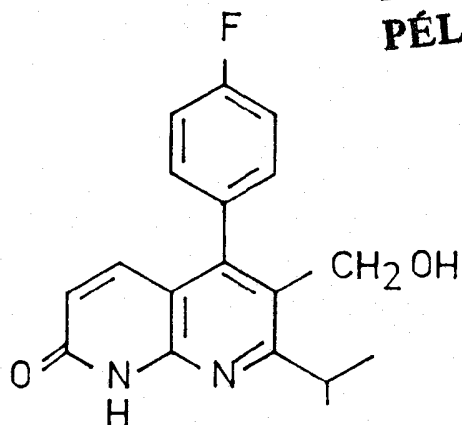


2098/90

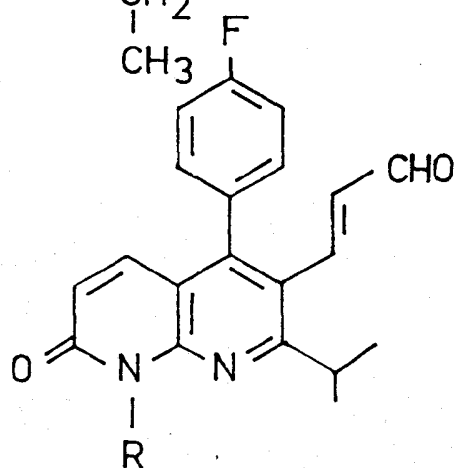
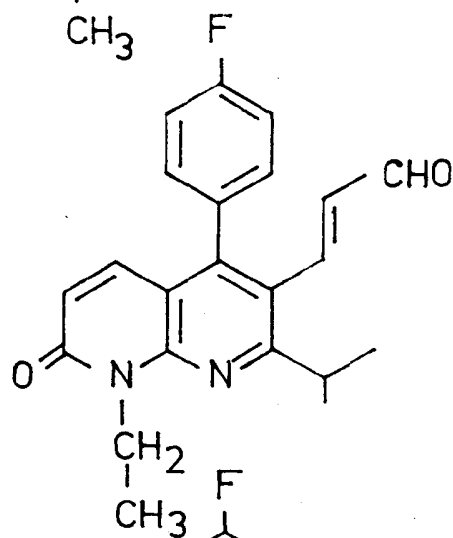
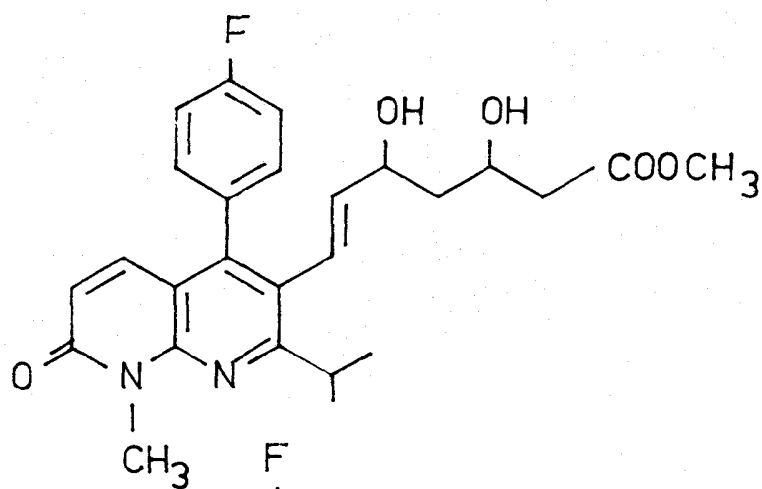
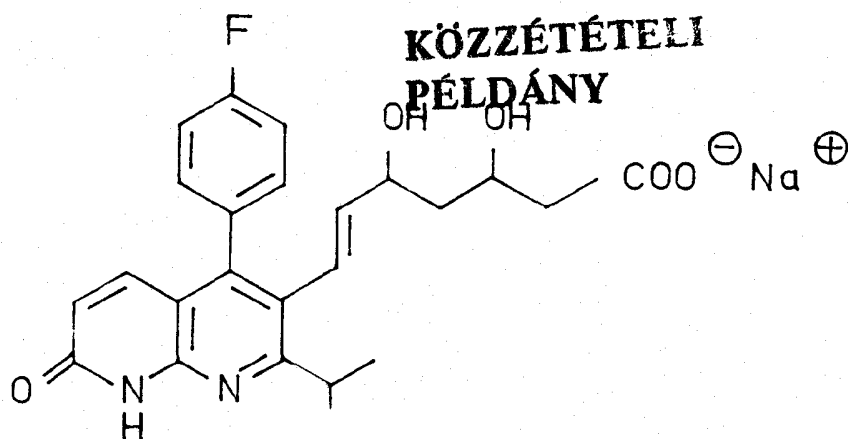
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

31393

17/7

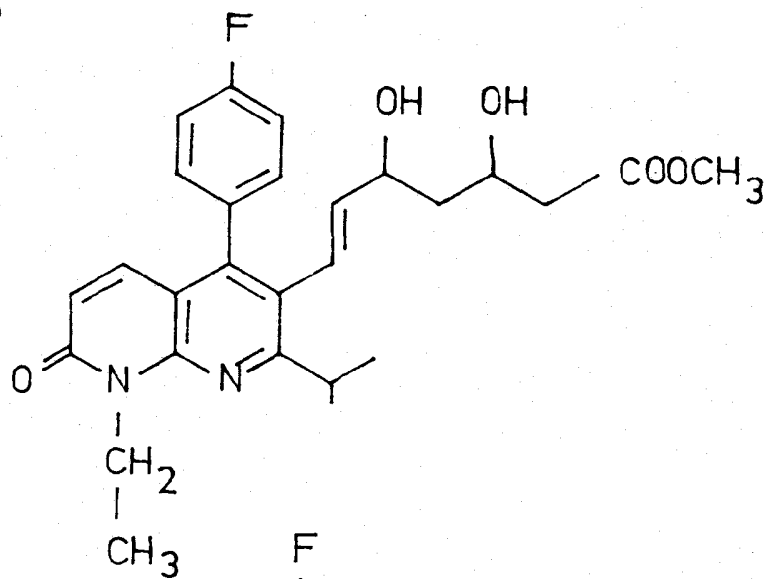


2098/90

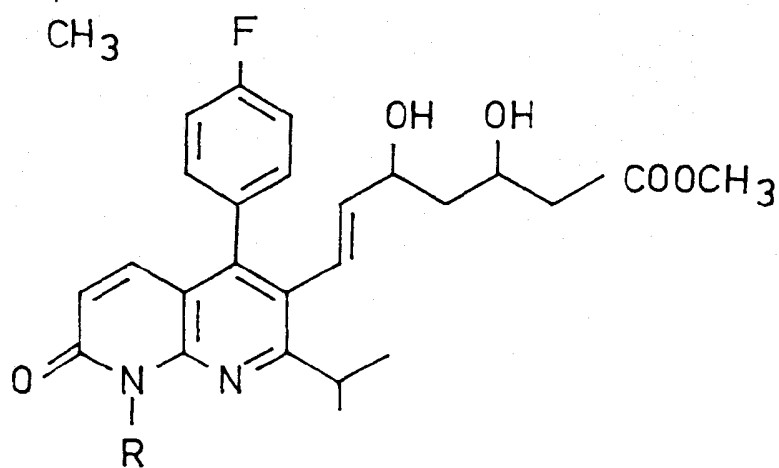
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

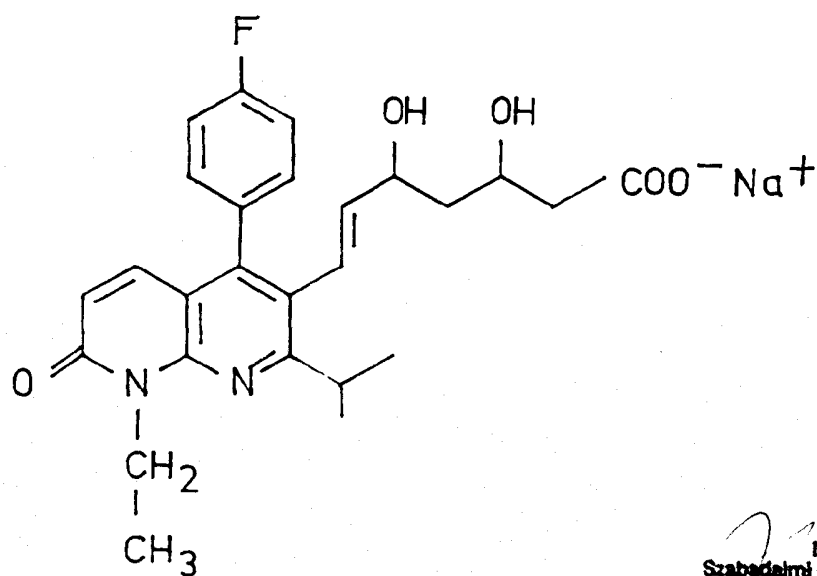
2098/90



(11)



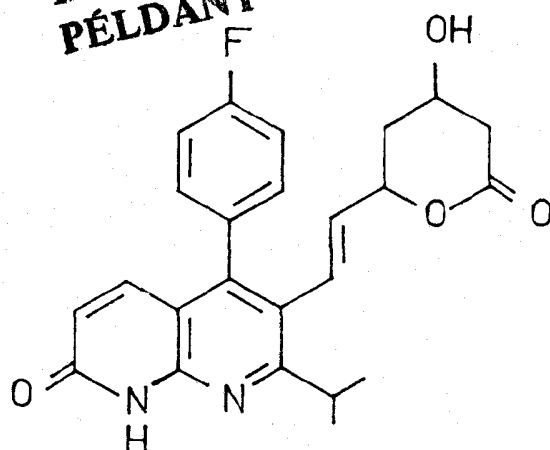
(12)



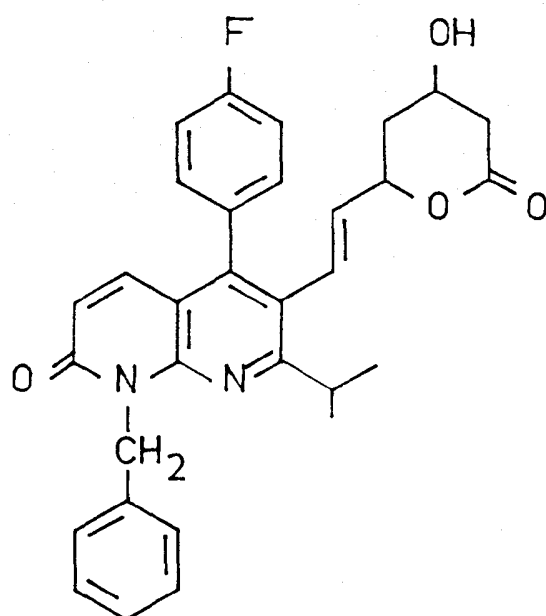
(13)

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

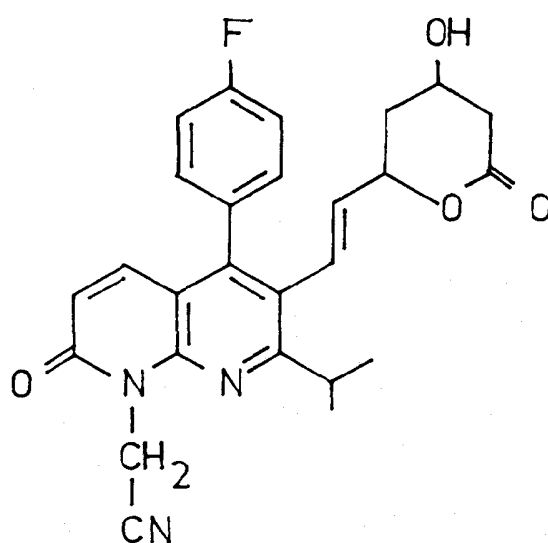
12098/90



(14)



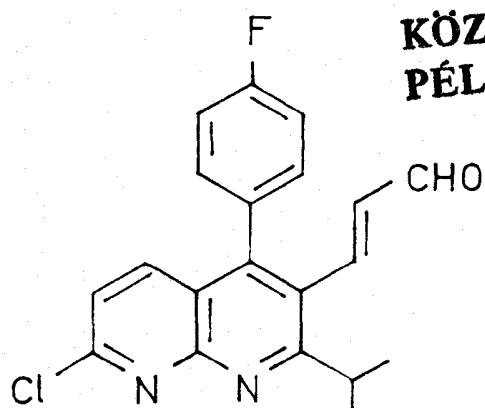
(15)



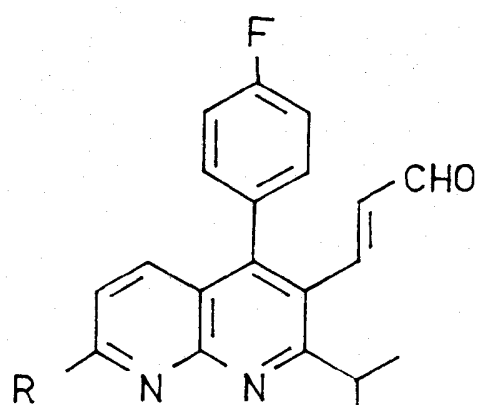
(16)

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

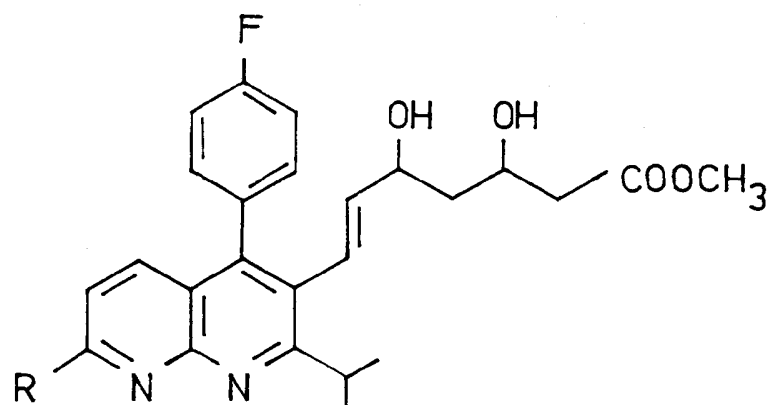
12098/90



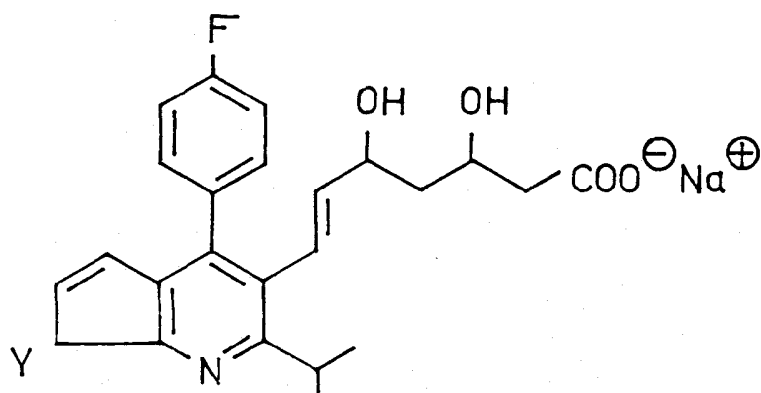
(17)



(17/1)



(17/2)



(17/3)

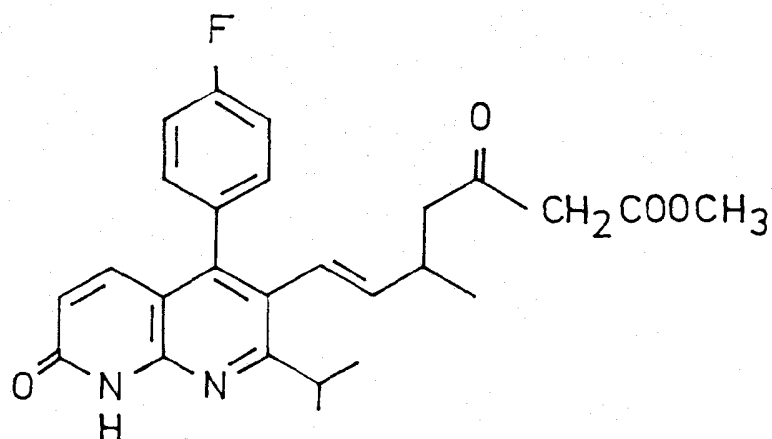
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A reakcióvázlat

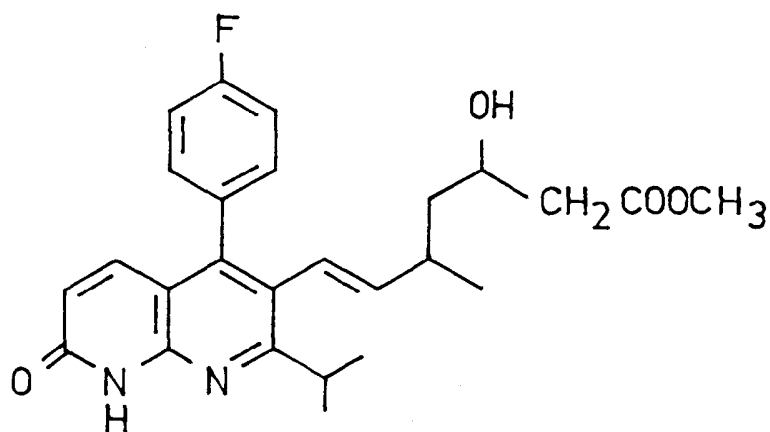
01090

17/12

2000/90



redukció



elszappanosítás

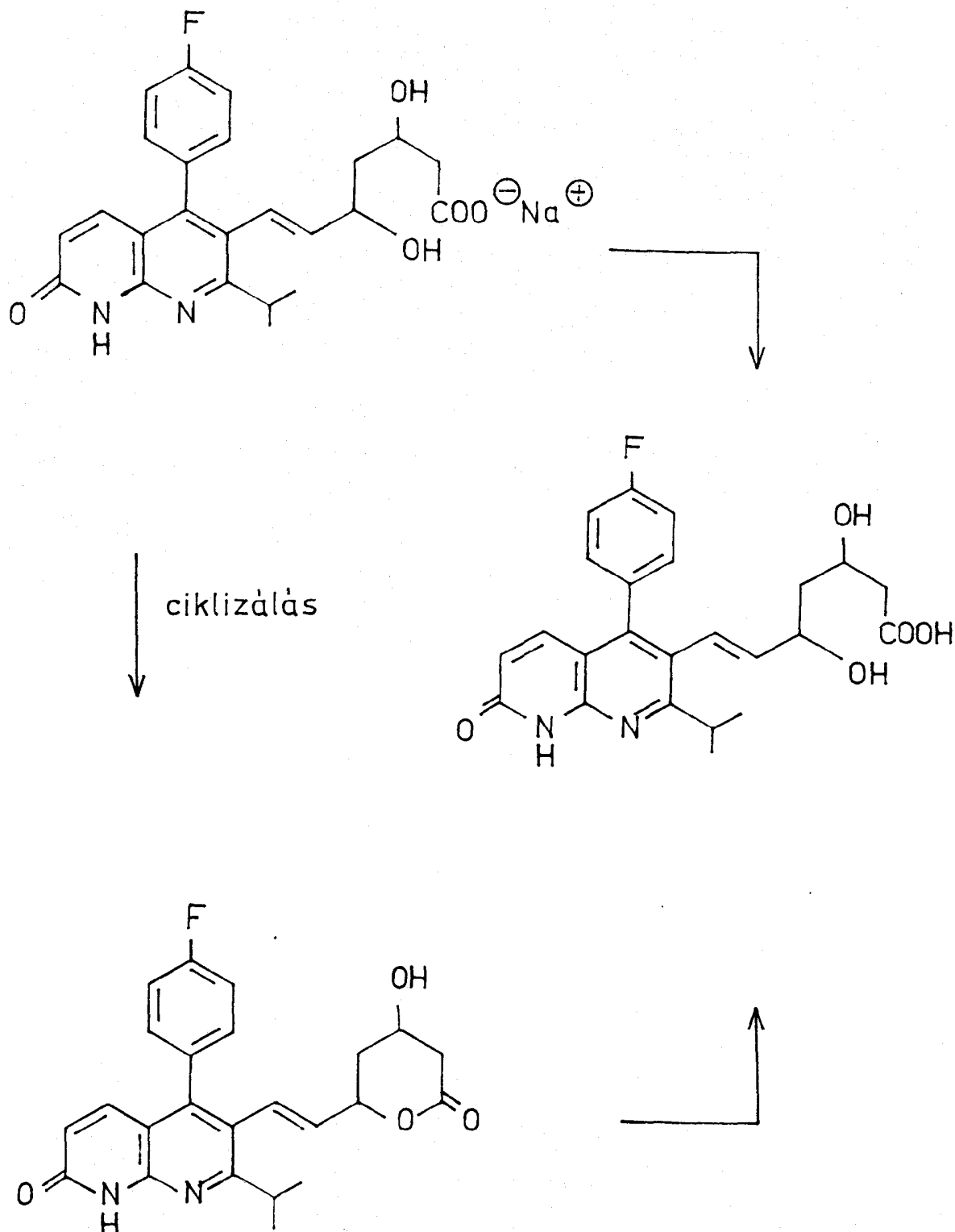
20.98/90

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

31393

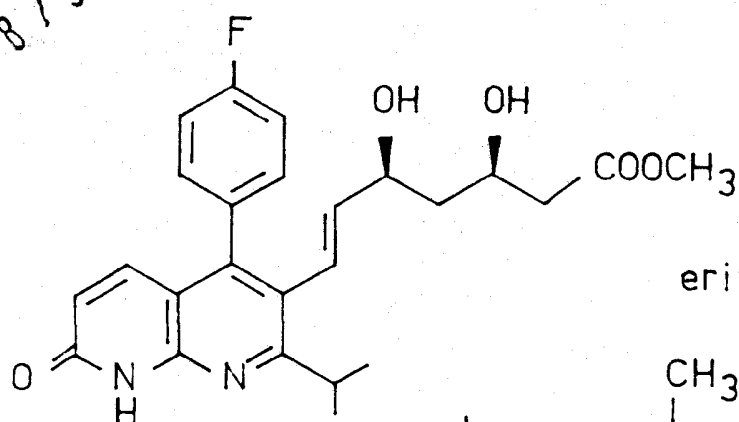
17/13

A reakcióvázlat folyt.

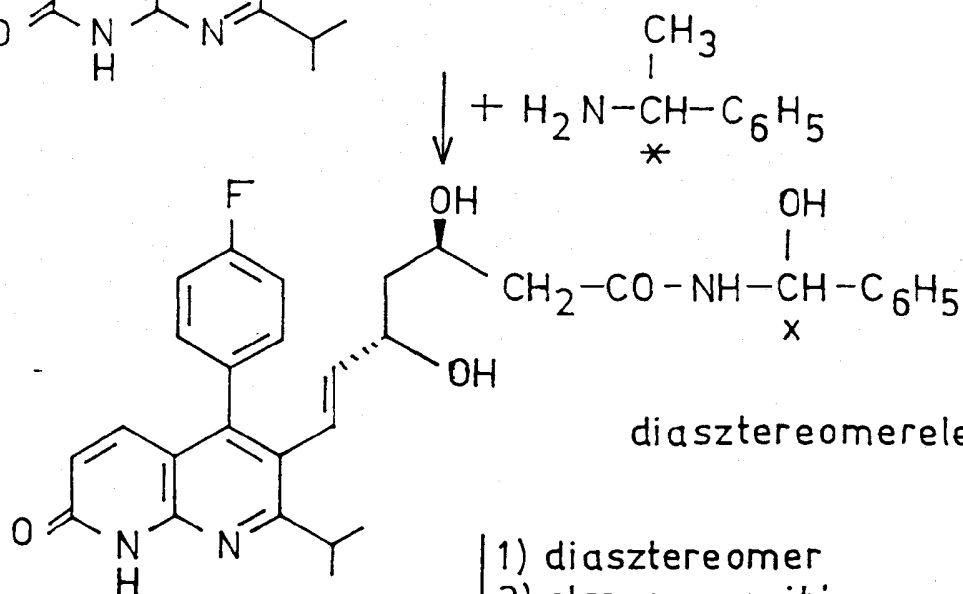


B reakcióvázlat

20.98/90

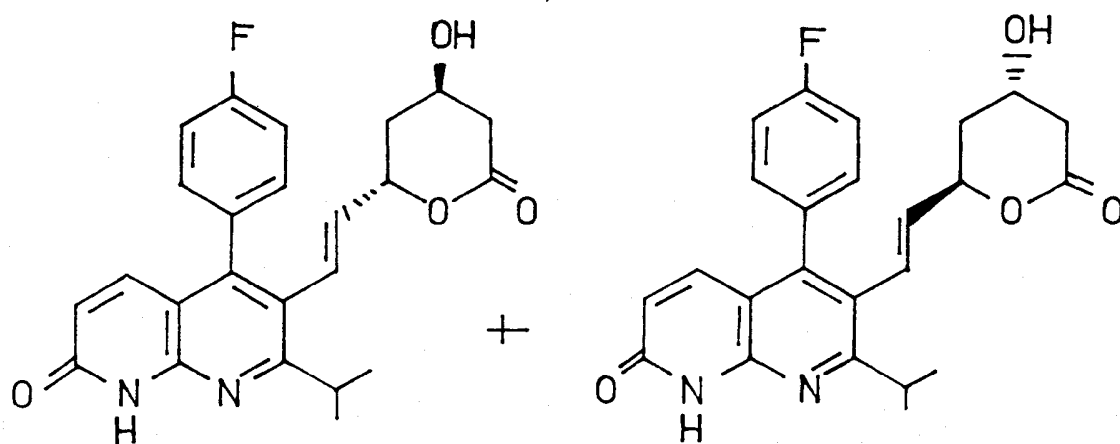


eritro — racemát



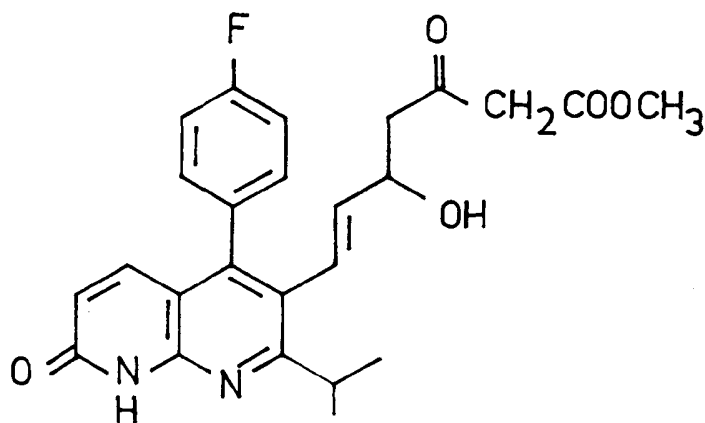
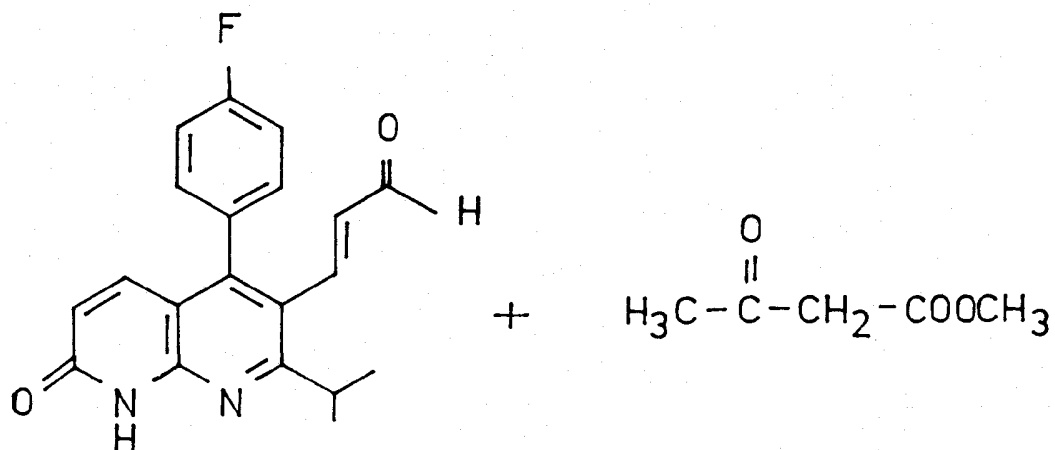
diasztereomerelegy

- 1) diasztereomer
- 2) elszappanosítás
- 3) laktonizálás

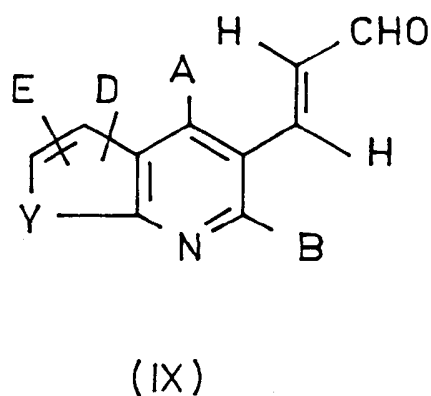
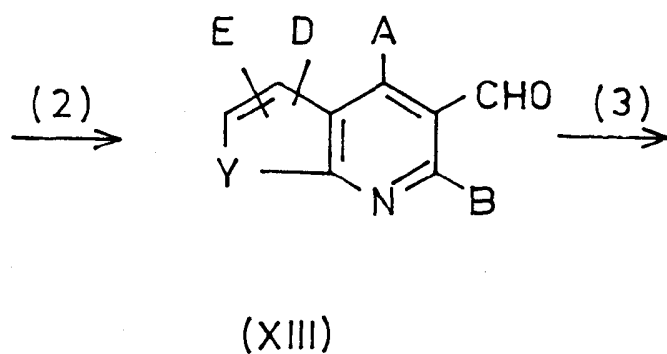
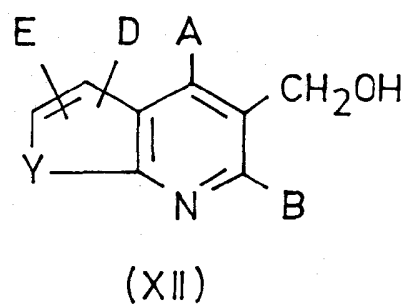
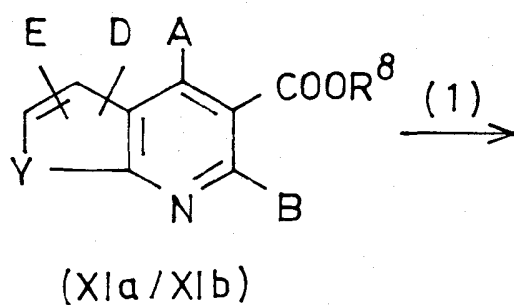


C reakcióvázlat

2038/90

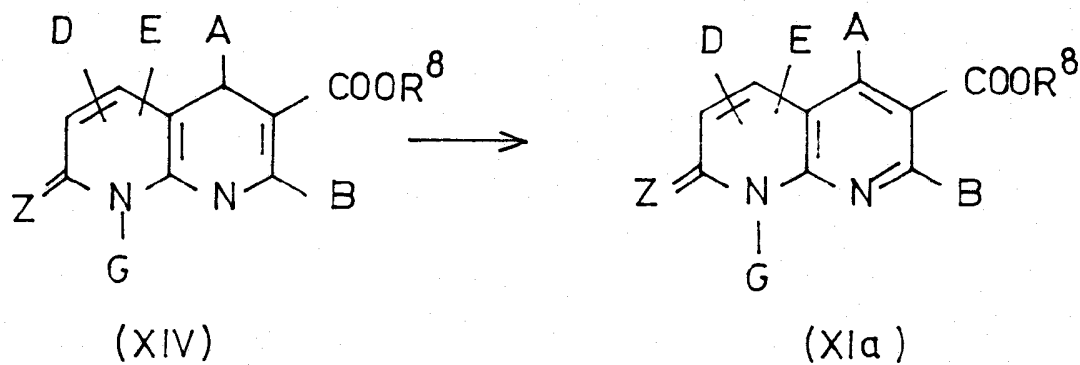


D reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

E reakcióvázlat



F reakcióvázlat

