

529/89

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

52055--

Eljárás bázikus 4-aril-~~BHP~~-amidok és a vegyületeket
tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására
BAYER AG., Leverkusen, Német Szövetségi Köztársaság
A bejelentés napja: 1989. 10. 05.

Elsőbbsége: 1988. 10. 05. (P 38 33 892.0)

Német Szövetségi Köztársaság

K I V O N A T

Eljárás (I) általános képletű vegyületek -

ahol

R^1 és R^9 jelentése alkilcsoport, amely adott esetben
szubsztituálva lehet, vagy lehet továbbá ciano-
vagy fenilcsoport,

R^2 és R^3 hidrogénatom, alkil-, alkenil- vagy alkinil-
csoport, amely szubsztituálva lehet, vagy
3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy

R^2 és R^3 arilcsoport, amely legfeljebb háromszorosan
azonos vagy különböző módon lehet szubsztituál-
va, vagy

R^2 és R^3 együtt 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt képez-
het, amely heteroatomként tartalmazhat oxigén-
atomot, kénatomot, vagy egy további nitrogén-
atomot, és amely adott esetben R^{13} csoporttal
lehet szubsztituálva, és ez az R^{13} lehet hidro-
génatom, alkilcsoport, amely adott esetben
helyettesítve lehet fenilcsoporttal, amely
önmaga helyettesítve lehet, vagy jelenthet
fenilcsoportot, amely adott esetben halogén-

- atommal, ciano-, nitro-, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal vagy legfeljebb 2 szénatomos halogén-alkilcsoporttal lehet szubsztituálva,
- R^4 és R^5 hidrogénatom vagy halogénatom, alkil-, alkoxi-, alkil-tio-csoport, ciano-, nitro-, dialkil-amino-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi- vagy trifluor-metil-tio-csoport,
- R^6 jelentése $-O-(CH_2)_n-R^{10}$, $-S-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ általános képletű csoport, ahol
- n értéke 0 - 4 és
- R^{10} jelentése ciklohexil- vagy 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb 4-szer lehet helyettesítve, vagy 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt képez, és
- R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom vagy cikloalkilcsoport, vagy alkil- vagy alkenilcsoport, és amelyek adott esetben helyettesítve vannak, vagy
- R^7 és R^8 jelentése arilcsoport, amely legfeljebb 3-szor szubsztituálva lehet, vagy képezhetnek továbbá 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt,
- A jelentése szénhidrogén-csoport, amely adott esetben oxigén- vagy kénatommal vagy $N-R^{14}$ csoporttal lehet megszakítva, amelyben
- R^{14} lehet hidrogénatom, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, benzil- vagy fenetilcsoport, és/vagy

amely szubsztituálva lehet hidroxil- vagy
cianocsoporttal.



Q29/89



A

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

4043
52055--

Képviselő:
DANUBIA SZABADALMI IRODA

NSD^S

OSTD 211/80
OSTD 401/12
OSTD 413/12
AGIK 31/44
AGIK 31/55

ELJÁRÁS BÁZIKUS 4-ARIL-DHP-AMIDOK ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA
HYDROPIRIDIN

BAYER AG., LEVERKUSEN, DE

Bejelentés napja: 1989. október 5. (P 38 33 892.0) DE
Elsőbbsége: 1988. október 5.

Feltalálók:

- | | |
|------------------------------|----------------------|
| 1. STOLTEFUSS Jürgen | Haan |
| 2. Dr. SCHWENNER Eckhard | Wuppertal |
| 3. Prof. Dr. GROSS Rainer | Wuppertal |
| 4. Dr. HEBISCH Siegbert | Wuppertal |
| 5. Dr. SCHRAMM Matthias | Köln |
| 6. Dr. BECHEM Martin | Wuppertal |
| 7. Dr. HIRTH Claudia | Wuppertal |
| 8. Dr. STASCH Johannes-Peter | Wuppertal |
- Német Szövetségi Köztársaság

67757-1174 KY

A találmány tárgya eljárás dihidro-piridin-amidok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A gyógyászati készítmények különösen a vérkeringést befolyásolják.

Ismeretes, hogy az 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarbonsav-dietil-észtereket úgy állítják elő, hogyha benzilidén-acetecetsav-etilésztert béta-amino-krotonsav-etil-észterrel vagy acetecetsav-etilészterrel és ammóniával reagáltatják [E. Knoevenagel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31, 743 (1898)]⁷.

Ismeretes továbbá, hogy bizonyos 1,4-dihidropiridinek érdekes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek [F. Bossert, W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971)]⁷. A 220 653. számú európai szabadalmi bejelentésből ismeretes, hogy 3-amino-karbonil-1,4-dihidropiridin-5-karbonsav-származékokat kapunk, ha alkil-o(vagy m)-nitrobenzilidén-aceto-acetátot, 3-amino-kroton-amiddal reagáltatnak ciklizálási reakcióban.

A találmány szerint új (I) általános képletű dihidro-piridin-amidokat és fiziológiailag elfogadható sóit állítjuk elő diasztereomer elegyek racém forma vagy antipódjaik formájában. Az (I) általános képletben R^1 és R^2 azonos vagy különböző és lehet egyenes vagy

elágazóláncú vagy ciklikus, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet hidroxil-, ciano-, fenilcsoporttal vagy halogénatommal vagy lehet továbbá ciano- vagy fenilcsoport,

R^2 és R^3 azonos vagy különböző és jelentése hidrogén-atom, egyenes vagy elágazóláncú, legfeljebb 12 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport, amely szubsztituálva lehet halogén-atommal, hidroxilcsoporttal, legfeljebb 8 szénatomos alkoxicssoporttal, ciano-, trifluor-metil-, legfeljebb 8 szénatomos alkiltio-, legfeljebb 8 szénatomos alkilrészt tartalmazó alkil-karbonil-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal vagy fenilcsoporttal, amely önmaga adott esetben helyettesítve lehet nitro-, fenil-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, vagy legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy legfeljebb 4 szénatomos alkoxicssoporttal, vagy 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy

R^2 és R^3 továbbá lehet 6 - 12 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb háromszorosan azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva nitro-, cianocsoporttal, halogénatommal, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 6 szénatomos alkiltio-csoporttal, karbamoilcsoporttal, legfeljebb 6 szénatomos alkilrészt tartalmazó dialkil-karbamoil-csoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, aminocsoporttal, legfeljebb 8 szénatomos alkil-

-amino-csoporttal, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó dialkil-amino-csoporttal, acetil-amino- vagy benzoil-amino-csoporttal, vagy

R^2 és R^3 együtt 5-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűt képezhet, amely heteroatomként tartalmazhat oxigénatomot, kénatomot, vagy egy további nitrogénatomot, és amely adott esetben R^{13} csoporttal lehet szubsztituálva, és ez az R^{13} lehet hidrogénatom, egyenes vagy elágazóláncú telített vagy telítetlen, legfeljebb 10 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben helyettesítve lehet fenilcsoporttal, amely önmaga helyettesítve lehet halogénatommal, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, nitro- vagy legfeljebb 2 szénatomos halogén-alkilcsoporttal, vagy jelenthet fenilcsoportot, amely adott esetben halogénatommal, ciano-, nitro-, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal vagy legfeljebb 2 szénatomos halogén-alkilcsoporttal lehet szubsztituálva,

R^4 és R^5 azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy halogénatom, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-tio-csoport, ciano-, nitro-, legfeljebb 4 szénatomos alkilrészt tartalmazó dialkil-amino-, trifluor-metil-,

trifluor-metoxi-, difluor-metoxi- vagy trifluor-
 -metil-tio-csoport,
 R^6 jelentése $-O-(CH_2)_n-R^{10}$, $-S-(CH_2)_n-R^{10}$,
 $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ csoport,
 ahol
 n értéke 0 - 4, és
 R^{10} jelentése ciklohexil- vagy 6 - 10 szénato-
 mos arilcsoport, amely legfeljebb 4-szer
 lehet helyettesítve azonos vagy különböző
 módon halogénatommal, ciano-, nitro-,
 trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, di-
 fluor--metoxi-, trifluor-metil-tio-, leg-
 feljebb 6 szénatomos alkil- vagy alkoxi-
 csoporttal, legfeljebb 4 szénatomos alkil-
 tio-csoporttal, amino-, legfeljebb 6 szénato-
 mos alkil-amino-, legfeljebb 6 szénatomos
 alkilrészt tartalmazó dialkil-amino- vagy
 acetil-amino-csoporttal, vagy 5-7-tagú
 telített vagy telítetlen heterociklusos
 gyűrűt képez, amely heteroatomként egy
 oxigénatomot, egy kénatomot vagy két nitro-
 génsatomot tartalmazhat, és
 R^7 és R^8 azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom
 vagy 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy
 egyenes vagy elágazólánccú alkil- vagy alkenil-
 csoport, melyek legfeljebb 18 szénatomosak,
 és amelyek adott esetben helyettesítve vannak
 halogénatommal, hidroxilcsoporttal, legfeljebb
 8 szénatomos alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal,

az alkilrészben legfeljebb 8 szénatomos alkil-
-karbonil-csoporttal, karboxilcsoporttal, legfel-
jebb 8 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal,
ciano- vagy fenilcsoporttal vagy fenoxicsoport-
tal, melyek adott esetben helyettesítve lehetnek
nitro-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-
-csoporttal, legfeljebb 4 szénatomos alkil-
vagy alkoxicsoporttal, vagy a cikloalkil-,
alkil- vagy alkenilcsoportok adott esetben
szubsztituálva lehetnek $-NR^{11}R^{12}$ általános
képletű csoporttal, ahol

R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző, és jelentésük
hidrogénatom, legfeljebb 8 szénatomos
alkilcsoport, 7 - 14 szénatomos aralkil-
csoport, 6 - 10 szénatomos arilcsoport,
acetil-, benzoil-, legfeljebb 6 szénatomos
alkilszulfonil- vagy fenilszulfonil-csoport,
vagy

R^7 és R^8 jelentése 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely
legfeljebb 3-szor azonos vagy különböző módon
szubsztituálva lehet nitro- vagy cianocsoport-
tal, halogénatommal, legfeljebb 6 szénatomos
alkil- vagy alkoxicsoporttal, legfeljebb 6
szénatomos alkiltio-csoporttal, trifluor-metil-,
trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-
-metil-tio-, amino-, legfeljebb 4 szénatomos
alkil-amino-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-
részt tartalmazó dialkil-amino-, acetil-amino-

vagy benzoil-amino-csoporttal, vagy képezhetnek továbbá 5-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűt, amely további heteroatomként egy oxigénatomot, kénatomot vagy NH- vagy N-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot tartalmazhat, és

A jelentése egyenes vagy elágazóláncú vagy ciklusos telített vagy telítetlen, legfeljebb 12 szénatomos szénhidrogén-csoport, amely adott esetben oxigén- vagy kénatommal vagy N-R¹⁴ csoporttal lehet megszakítva, amelyben R¹⁴ lehet hidrogénatom, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, benzil- vagy fenetilcsoport, és/vagy amely szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxil-, acetoxi-, karboxil-, legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal, legfeljebb 2 szénatomos alkil-, alkoxicssoporttal, halogén-metil-, halogén-metoxi-, hidroxil- vagy cianocsoporttal.

A találmány szerint előállított vegyületek sztereoiszomer formákban fordulnak elő, amelyek vagy kép és tükörkép (enantiomerek) vagy nem kép és tükörkép (diasztereomerek) viselkednek. A találmány kiterjed az antipódok, valamint a racém formák és a diasztereomer elegyek előállítására egyaránt. A racém formákat ugyanúgy, mint a diasztereomereket, ismert módon szétválaszthatjuk sztereo-

izomer-egységes komponensekké (E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

A fiziológiailag elfogadható sók a találmány szerint előállított vegyületek szervetlen vagy szerves savakkal képezett sói lehetnek. Előnyösek a szervetlen savakkal, például sósavval, bróm-hidrogénnel, foszforsavval vagy kénsavval képezett sók, vagy a szerves karbon- vagy szulfonsavakkal, például ecetsavval, maleinsavval, fumársavval, almasavval, citromsavval, borkősavval, tejsavval, benzoesavval vagy metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, fenilszulfonsavval, toluolszulfonsavval vagy naftalin-diszulfonsavval képezett sók.

Előnyösek azok a (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R^1 és R^2 azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy fenilcsoporttal lehet szubsztituálva,

R^3 és R^4 azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, melyek legfeljebb 8 szénatomot tartalmaznak, és szubsztituálva lehetnek halogénatommal, hidroxil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, ciano-, trifluor-metil-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-tio- vagy legfeljebb 4 szénatomos alkilrészt tartalmazó alkil-karbonil-csoporttal, karboxil- vagy legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, fenilcsoporttal, amely adott esetben szubsztitu-

tuált nitro-, fenil-, trifluor-metil-, trifluor-
 -metoxi-, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy
 alkoxicsoporttal vagy halogénatommal, vagy
 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 6 - 10
 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb két-
 szer azonos vagy különböző módon lehet szubsztí-
 tuálva, nitro-, cianocsoporttal, halogénatom-
 mal, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-
 vagy alkiltio-csoporttal, trifluor-metil-,
 trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-
 -metil-tio-, aminocsoporttal, legfeljebb 2
 szénatomos alkilamino- vagy legfeljebb 2 szén-
 atomos alkilrészt tartalmazó dialkil-amino-
 -csoporttal acetyl-amino- vagy benzoil-amino-
 -csoporttal, vagy

R^2 és R^3 5-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklu-
 sos gyűrűt képez, amely heteroatomként oxigén-
 atomot, kénatomot vagy további nitrogénatomot
 tartalmazhat, amely adott esetben R^{13} csoporttal
 lehet helyettesítve, és annak jelentése hidro-
 génatom, egyenes- vagy elágazóláncú telített
 vagy telítetlen, legfeljebb 10 szénatomos alkil-
 csoport, amely adott esetben fenilcsoporttal
 lehet helyettesítve, amely fenilcsoport önmaga
 helyettesítve lehet halogénatommal, legfeljebb
 4 szénatomos alkil-, legfeljebb 4 szénatomos
 alkoxicsoporttal, nitro- vagy legfeljebb 2
 szénatomos halogén-alkil-csoporttal, vagy lehet

fenilcsoport, amely adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal, ciano-, nitro-, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, vagy legfeljebb 2 szénatomos halogén-alkil-csoporttal,

R^4 és R^5 azonos vagy különböző, és lehet hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoport, metiltio-, ciano-, nitro-, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoport,

R^6 jelentése $-O-(CH_2)_n-R^{10}$, $-S-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$ vagy $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ általános képletű csoport, amelyben

n értéke 0 - 3, és

R^{10} jelentése ciklohexil- vagy fenilcsoport, amely legfeljebb háromszorosan azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva fluor-, klór- vagy brómatommal, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, metil-tio-, amino-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-amino-, legfeljebb 4 szénatomos alkilrész tartalmazó dialkil-amino-, acetil-aminocsoporttal, vagy lehet piridil-, tienil-, furil-, pirimidil- vagy pirazinilcsoport,

R^7 és R^8 azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, 3- 7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy egye-

nes vagy elágazóláncú legfeljebb 14 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, melyek szubsztituálva lehetnek fluor-, klór- vagy brómatommal, hidroxil-, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, legfeljebb 6 szénatomos alkilrészt tartalmazó alkil-karbonil-csoporttal, karboxil-csoporttal, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy adott esetben nitro-, trifluor-metil-, metil- vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenil- vagy fenoxicsoporttal, és az alkil- és alkenilcsoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek ciano- és/vagy $-NR^{11}R^{12}$ általános képletű csoporttal, ahol R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, benzil-, fenetil-, fenil-, acetil-, benzoil-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy fenil-szulfonil-csoport, vagy

R^7 és R^8 lehet továbbá fenil- vagy naftilcsoport, melyek legfeljebb háromszor azonos vagy különböző módon lehetnek szubsztituálva nitrocsoporttal, fluor-, klór- vagy brómatommal, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, amino-, legfeljebb 6 szénatomos alkil-amino-csoporttal, legfeljebb 6 szénatomos alkilrészt tartalmazó dialkil-amino-, acetil-amino- vagy

benzoil-amino-csoporttal vagy jelentésük továbbá pirrolidino-, piridino-, morfolino-, piperazino-, N-(1-4 szénatomos alkil)-piperazino, N-(7-9 szénatomos aralkil- vagy N-fenil-piperazino-csoport, és

A jelentése egyenes vagy elágazóláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 12 szénatomos szénhidrogéncsoport, mely adott esetben oxigénatommal, kénatommal vagy N-R¹⁴ csoporttal lehet megszakítva, amelyben R¹⁴ jelentése hidrogénatom, legfeljebb 2 szénatomos alkil-, benzil- vagy fenetilcsoport, és/vagy szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxil-, acetoxi-, karboxil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy adott esetben halogénatommal, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal szubsztituált fenil-csoporttal.

Előnyösek továbbá ezen vegyületek fiziológiailag elfogadható sói.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R¹ és R⁹ azonos vagy különböző és metil-, etil- vagy benzilcsoportot jelent, R² és R³ azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazóláncú, legfeljebb 6 szénato-

mos alkil- vagy alkenilcsoport, melyek szubsztituálva lehetnek hidroxil-, karboxil-, legfeljebb 4 szénatomos alkilrészt tartalmazó alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi adott esetben szubsztituálva lehet nitrocsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, metil- vagy metoxicssoporttal, továbbá 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet helyettesítve nitrocsoporttal, halogénatommal, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, amino- vagy legfeljebb 2 szénatomos alkil-amino-csoporttal vagy legfeljebb 2 szénatomos alkilrészt tartalmazó dialkil-amino-csoporttal, vagy

5-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű, amely heteroatomként egy oxigén-, egy kénatomot vagy egy további nitrogénatomot tartalmazhat, és amely adott esetben R^{13} csoporttal lehet helyettesítve, amely lehet hidrogénatom, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, benzil-, fenetil- vagy adott esetben halogénatommal, metil- vagy metoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R^4 és R^5 azonos vagy különböző és lehet hidrogén-, fluor- vagy klóratom, metil-, etil-, metoxi-, etoxi-,

- R^6 nitro- vagy trifluor-metil-csoport,
 jelentése $-O-(CH_2)_n R^{10}$, $-S-(CH_2)_n R^{10}$,
 $-O-SO_2-(CH_2)_n R^{10}$ vagy $-O-CO-(CH_2)_n R^{10}$
 képletű csoport, ahol
 n értéke 0 - 2, és
 R^{10} jelentése ciklohexil- vagy fenilcsoport,
 amely legfeljebb kétszer azonos vagy külön-
 böző módon lehet szubsztituálva fluor-
 vagy klóratommal, nitro-, trifluor-metil-,
 metil-, metoxi-, amino-, metil-amino-,
 dimetil-amino-, etil-amino-, dietil-amino-
 vagy acetil-amino-csoporttal, vagy lehet
 α -, β - vagy γ -piridil-csoport,
 R^7 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénato-
 mos alkilcsoport, és
 R^8 jelentése hidrogénatom, ciklopropil-, ciklopen-
 til-, ciklohexilcsoport, vagy egyenes vagy
 elágazóláncú, legfeljebb 10 szénatomos alkil-
 vagy alkenilcsoport, amely szubsztituálva lehet
 fluor- vagy klóratommal, hidroxil-, legfeljebb
 4 szénatomos alkoxi-, alkil-tio- vagy az alkil-
 részben legfeljebb 4 szénatomos alkil-karbonil-
 csoporttal, karboxil-, legfeljebb 4 szénatomos
 alkoxi-karbonil-csoporttal, fenoxi- vagy fenil-
 csoporttal, vagy az alkil- és alkenilcsoportok
 adott esetben szubsztituálva lehetnek $-NR^{11}R^{12}$
 általános képletű csoporttal, amelyben
 R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző és lehet hidro-

R^8 génatom, legfeljebb 4 szénatomos alkil-,
benzil-, fenil- vagy acetilcsoport, vagy
jelentése fenilcsoport, amely legfeljebb kétszer
azonos vagy különböző módon lehet szubsztituál-
va nitrocsoporttal, fluor- vagy klóratommal,
metil-, metoxi-, trifluor-metil-, trifluor-
-metoxi-, amino-, legfeljebb 2 szénatomos alkil-
-amino- vagy az alkilrészben legfeljebb 2 szén-
atomos dialkil-amino-csoporttal,

A jelentése egyenes vagy elágazóláncú vagy ciklu-
sos telített vagy telítetlen, legfeljebb 8
szénatomos szénhidrogéncsoport, mely adott
esetben oxigénatommal vagy kénatommal, vagy
 $N-R^{14}$ csoporttal lehet megszakítva, és ahol
 R^{14} jelentése hidrogénatom, legfeljebb 2 szén-
atomos alkil-, benzil- vagy fenetilcso-
port,

és/vagy szubsztituálva lehet hidroxil-, karboxil-,
legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy
fenilcsoporttal, amely adott esetben szubszti-
tuálva lehet halogénatommal, metil-, metoxi-,
trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal,
előnyösek továbbá ezen vegyületek fiziológiailag elfogad-
ható sói.

Egész különösen előnyösek azok az (I) álta-
lános képletű vegyületek, ahol
 R^1 és R^9 jelentése metilcsoport,
 R^2 és R^3 azonos vagy különböző és lehet egyenes- vagy

elágazóláncú, legfeljebb 3 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal lehet szubsztituálva, amely önmaga metil-szubsztituált lehet, vagy

R^2 és R^3 együtt morfolinocsoportot képez,

R^4 és R^5 együtt hidrogénatom,

R^6 jelentése $-O-(CH_2)_n-R^{10}$, $-S-(CH_2)_n-R^{10}$,
 $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$ vagy $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$, ahol
 n értéke 0, 1 vagy 2, és

R^{10} jelentése ciklohexil- vagy fenilcsoport,
 amely adott esetben metil-szubsztituált,

R^7 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport,

R^8 jelentése hidrogénatom, ciklopropil-, ciklopentil- vagy egyenes vagy elágazóláncú, legfeljebb 5 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben hidroxil-szubsztituált, és

A jelentése $-CH_2-CH_2-$ csoport.

Különösen előnyösek továbbá ezen vegyületek fiziológiailag elfogadható sói.

Az új (I) általános képletű vegyületek, ahol $R^1 - R^9$ és A jelentése a fenti - előállíthatók oly módon, hogy

- a) egy (II) általános képletű aldehidet, ahol R^4 , R^5 és R^6 jelentése a fenti - (III) általános képletű β -keto-karbonsav-észterrel - ahol R^1 , R^2 , R^3 és A jelentése a fenti - adott esetben az így keletkezett (IV) általános képletű ilidén-vegyületek

- ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és A jelentése a fenti - izolálása után (V) általános képletű β -keto-karbonsav-amiddel - ahol R^7 , R^8 és R^9 jelentése a fenti - és ammóniával, illetve közvetlenül az így keletkezett (VI) általános képletű β -amino-krotonsav-amiddel - ahol R^7 , R^8 és R^9 jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

b) egy (II) általános képletű aldehidet és (V) általános képletű β -keto-karbonsav-amidot illetve (VII) általános képletű ilidén-származékát - ahol R^4 , R^5 , R^6 , R^6 , R^8 és R^9 jelentése a fenti - (III) általános képletű β -keto-karbonsav-észterrel és ammóniával, illetve közvetlenül az ebből kapott (VIII) általános képletű amino-krotonsav-észterrel - ahol R^1 , R^2 , R^3 és A jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

c) egy (IXa) vagy (IXb) általános képletű dihidro-piridin-monokarbonsav-amidot - ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és A jelentése a fenti - adott esetben reakcióképes savszármazékán keresztül (Xa) általános képletű aminnal - ahol R^7 és R^8 jelentése a fenti - illetve (Xb) általános képletű vegyülettel - ahol R^2 , R^3 és A jelentése a fenti - reagáltatunk, és természetesen mindig a (IXa) általános képletű vegyületet (Xa) képletű vegyülettel és a (IXb) képletű vegyületet (Xb) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Az enantiomer-tiszta (I) általános képletű vegyületeket például úgy kapjuk, hogyha a (XIa^{*}) illetve (XIb^{*}) képletű diasztereomer-elegyeket - ahol a szubsztituensek jelentése a fenti - és R^{*} jelentése optikailag aktív észtercsoport - kristályosítással, kromatografálással vagy Craig-féle elosztással a diasztereomerekké választjuk külön, adott esetben az optikailag aktív észtercsoportot lehasítjuk, majd az enantiomer-tiszta (IXa^{*}) és (IXb^{*}) általános képletű karbonsavakat állítjuk elő, és a (IXa^{*}) általános képletű vegyületeket (Xa) képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R⁷ és R⁸ jelentése a fenti, adott esetben aktivált savszármazékon keresztül, vagy a (IXb^{*}) általános képletű vegyületet (Xb) képletű vegyülettel reagáltatjuk, adott esetben aktivált savszármazékon keresztül, ahol R², R³ és A jelentése a fenti.

A kiindulási anyag fajtájától függően a szintézis változatokat a reakcióvázlatokkal szemléltethetjük.

Reakcióképes savszármazékként például megnevezhetjük az aktivált észtert, a hidroxil-szukcinimid-észtert, sav-imidazolidot, savhalogenideket, vegyes anhidrideket vagy a ciklohexil-karbodiimid jelenlétében végrehajtott reakciót.

Az a) és b) eljárás esetében érvényes az az intézkedés, hogy ha R² és/vagy R³ hidrogénatom, akkor először amino védőcsoporttal, például terc-butoxi-karbonil-csoporttal vagy ftálimiddel blokkoljuk e csoportokat, majd ezt követően ismert módon lehasítjuk az amino védő-

csoportot, a (I) általános képletben R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és A jelentése a fenti, és R^2 és/vagy R^3 hidrogénatom.

a-c eljárásváltozatok

Oldószerként vizet vagy valamennyi inert szerves oldószert használhatjuk, melyek a reakciókörülmények között nem változnak. Ide tartoznak előnyösen az alkoholok, például metanol, etanol, propanol, izopropanol, éterek, például dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán, glikol-monometil-éter, vagy glikol-dimetil-éter, vagy amidok, például dimetil-formamid, dimetil-acetamid vagy hexametil-foszforsav-triamid vagy jégecet, dimetil-szulfoxid, acetonitril vagy piridin.

A reakció hőmérsékletét tág határokon belül változtathatjuk. Általában $+10$ és $+150$ °C, előnyösen $+20$ és $+100$ °C között dolgozunk, különösen az alkalmazott oldószer forráshőmérsékleten. A reakciót atmoszférikus nyomáson, de magasabb vagy alacsonyabb nyomáson is végrehajthatjuk, általában atmoszférikus nyomáson dolgozunk.

A találmány szerinti a - c eljárásváltozatoknál a reakcióban résztvevő anyagok aránya tetszőleges. Általában azonban a reaktánsok moláris mennyiségeivel dolgozunk. A találmány szerint előállított anyagok izolálását és tisztítását előnyösen úgy végezzük, hogy az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és az adott esetben először jeges hűtés után kristályosan kapott maradékot megfelelő oldószerből átkristályosítjuk. Bizonyos esetekben szükséges

lehet a vegyületeket kromatográfiásan tisztítani.

A kiindulási anyagok közül a (II) általános képletű aldehidek ismertek vagy ismert módon előállíthatók /Z1 65 260. számú német szövetségi köztársaságbeli közreboocsátási irat; 24 01 665. számú német szövetségi köztársaságbeli közreboocsátási irat; T.D. Harris, G.P. Roth, J. Org. Chem. 44, 2004 (1979); W.J. Dale, H.E. Hennis, J. Am. Chem. Soc. 78, 2543 (1956); Chem. Abstr. 59, 13929 (1963)7.

A kiindulási anyagként használt (III) általános képletű β -ketokarbonsav-észterek ismertek vagy ismert módon állíthatók elő /D. Borrmann Houben Weyl's "Methoden der organischen Chemie", VII/4. kötet, 230 (1968); Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087 (1978)7 /I1 42 859. számú német szövetségi köztársaságbeli közreboocsátási irat7.

A (VI) és (VIII) általános képletű kiindulási anyagként használt enamink ismertek vagy ismert módon állíthatók elő /Iásd a 2 228 377. számú német szövetségi köztársaságbeli közreboocsátási iratot7 és /F.A. Glickman, A.C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)7.

A kiindulási anyagként használt (IV) és (VII) általános képletű ilidén- β -ketokarbonsav-származékok ismertek vagy ismert módon állíthatók elő /G. Jones "The Knoevenagel Condensation" in Organic Reactions, XV. kötet, 204 (1967)7.

A találmány szerinti c eljáráshoz az irodalomból ismert módszerből indulunk ki, amely karbonsavak

karbonsav-amidokká alakítására vonatkozik. Ennél először a karbonsavat aktivált formává, például sav-kloriddá vagy imidazoliddá alakítjuk, melyet vagy mint olyat izolálunk, és egy második reakciólépésben alakítunk tovább, vagy in situ közvetlenül a találmány szerinti vegyületekké amidálunk. Aktiválendő reagensekként szervesetlen halogénideken kívül megemlíthetők például a tionil-klorid, foszfortriklorid vagy foszfor-pentaklorid, vagy karbonil-diimidazol, karbodiimidek, például ciklohexil-karbodiimid, vagy 1-ciklohexil-3-(2-(N-metil-morfolino)-etil)-karbodiimid-para-toluolszulfonát vagy N-hidroxi-ftálimid vagy N-hidroxi-benzotriazol diciklohexil-karbodiimid jelenlétében. Természetesen a dihidropiridin-monokarbonsavak sóik formájában is alkalmazhatók. Az amidálás módszere például a következő helyen található: Fieser & Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1967), 231 - 236. oldal; J.C. Shihan and G.P. Hess, J. Am. Chem. Soc. 77, 1067 (1955); U. Goodman, G.W. Kenner, Adv. in Protein Chem. 12, 488 (1957); W.A. Bonner, P.I. McNamee, J. Org. Chem. 26, 254 (1961); H.A. Staab, Angew. Chemie Int. Ed. 1, 351 (1962); Fieser & Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. 1967, 116, 114; H.C. Beyermab, U.O. van der Brink, Re. Trav. 80, 1372 (1961); C.A. Buehler, D.E. Pearson, John Wiley & Sons, I. kötet (1970), 895. ff oldal, II. kötet, (1977)7.

A c eljárásnál oldószerként víz mellett szóba jönnek az inert szerves oldószerek, melyek a reakció-

körülmények között nem változnak. Ide tartoznak előnyösen az éterek, például dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán, glikol-monometil-éter vagy glikol-dimetil-éter, vagy halogénezett szénhidrogének, például diklór-metán, triklór-metán vagy tetraklór-metán, vagy amidok, például dimetil-formamid, dimetil-acetamid vagy hexametil-foszforsav-triamid, vagy szénhidrogének, például benzol, toluol vagy xilol, vagy acetonitril, nitrometán, piridin, dimetil-szulfoxid vagy ecetészter. A fent nevezett oldószerek elegyeit is alkalmazhatjuk. Amennyiben a dihidro-piridin monokarbonsav aktivált közbülső termékeit izoláljuk, úgy egyedül a (Xa) képletű aminokat is használhatjuk hígítószerként.

A reakció hőmérsékletét tág határokon belül változtathatjuk. Általában $-70 - +140$ °C, előnyösen $-20 - +100$ °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

A reakciót atmoszférikus nyomáson, de magasabb vagy alacsonyabb nyomáson is végrehajthatjuk. Általában atmoszférikus nyomáson dolgozunk.

A találmány szerinti C eljárásnál a reakcióban résztvevő anyagok aránya tetszőleges. Általában azonban a reagenseket moláris mennyiségben használjuk. Kedvezőnek mutatkozott, hogyha az amint 5 - 10-szeres mólfeleslegben alkalmazzuk. Különösen célszerű az amint nagy feleslegben, közvetlenül oldószerként alkalmazni.

A kiindulási anyagként használt (IXa) és (IXb) képletű dihidro-piridin-monokarbonsavak nem ismertek, de ismert módon előállíthatók (2 847 236; 3 206 671;

2 962 241 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebo-
csátási iratok⁷.

A (Xa) és (Xb) képletű kiindulási aminok ismer-
tek, vagy ismert módon állíthatók elő [Houben Weyl: "Met-
hoden der organischen Chemie" XI/1. kötet; Paulsen, Ange-
wandte Chemie 78, 501 - 566 (1966)]⁷.

Az amino védőcsoport lehasítását ismert módon
savas körülmények között végezhetjük, amikor a védőcsoport
ftálimid-csoport, a védőcsoport lehasítása általában
hidrazin-hidrátal szerves oldószerekben, például ész-
terekben, például tetrahidrofuránban vagy dioxánban vagy
alkoholokban, például metanolban, etanolban vagy izo-
propanolban történik.

A találmány szerint előállított vegyületek
előre nem látható értékes farmakológiai hatásspektrummal
rendelkeznek. A szív összehúzóerejét befolyásolják,
valamint a simaizomzat tónusát és az elektrolit és folyadék-
háztartást. Ennélfogva patológiailag megváltozott vérnyo-
más, szívelégtelenség, valamint koronária gyógyászatban
alkalmazhatók gyógyszerként. Ezenkívül használhatók a
hatóanyagok szívritmus zavarok, veseelégtelenség, máj-
zsugor, tüdőödéma, agyödéma, terhességi ödéma, glaukoma,
Diabetes mellitus vagy hasvízkór kezelésére is.

Az új vegyületek szívhatását izolált, stimulált
tengerimalac szív papilláris izmán mutattuk ki. Ehhez
200 g-os mindkét nemhez tartozó tengerimalacokat hasz-
náltunk kísérleti állatként. A mellkast felnyitottuk,
és a szívet kivettük. A kísérlethez ezt követően lehető-

leg kis papilláris izmokat preparáltunk ki a jobb szívkamrából, és horizontálisan egy szerv-fürdőben fixáltuk. Emellett az izom egyik végét két fém elektróda révén rögzítettük, melyeket egyidejűleg a készítmény ingerléséhez használtunk, míg a másik izomvéget egy erőfelvevőhöz kötöttük egy szálon keresztül. A papilláris izmot 1 Hz frekvenciával küszöbön túl ingereltük. A körülbelül 2 ml-es szerv-fürdőt folyamatosan átáramoltattuk egy Krebs-Henseleit-oldattal (koncentráció mmólban: NaCl 118; NaHCO₃ 25; KCl 10; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 1,2; CaCl₂ 1,8; Glükóz 10, pH 7,4), 4 ml/perc sebességgel 32 °C-os hőmérsékletnél. A papilláris izom összehúzódását izometrikusan mértük egy kapcsolódó erőfelvevővel, és egy kijelzőn regisztráltuk.

A találmány szerint előállított anyagokat feloldottuk egy Krebs-Henseleit-oldatban, melynek koncentrációja 10 µg/ml, és adott esetben egy oldást közvetítőt is tartalmaz (maximum 0,5 % dimetil-szulfoxid). A találmány szerint előállított dihidro-piridin-karboamidok a kontroll értékekhez viszonyítva a papilláris izom összehúzódási képességét több mint 10 %-kal gátolták.

A renális hatás vizsgálatára az anyagokat orálisan adagoltuk éber, hímnemű Wistar-patkányoknak. Fiziológias konyhasóoldattal történő megterhelés után a nátrium-kiválasztást anyagcsere ketrecekben mértük.

Az új hatóanyagokat ismert módon lehet a szokásos kikészítése formákba átalakítani, ilyenek a tabletták, drázsék, pirula, granulátum, aeroszol, szirup, emulzió,

szuszpenzió és oldat. Mindehhez inert, nem-toxikus gyógyászatilag elfogadható hordozókat vagy oldószereket használhatunk. A hatóanyagot 0,5 - 90 tömeg%-ban használjuk az elegy össz-tömegére vonatkoztatva, azaz olyan mennyiségben, amely kielégítő a megadott dózis szint eléréséhez. A készítményeket például úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot elkeverjük oldószerezrel és/vagy hordozóval, adott esetben emulgeálószerrel és/vagy diszpergálószerrel, például, ha hígítószerként vizet használunk, akkor adott esetben szerves oldószert is alkalmazhatunk segédoldószerként.

Segédanyagokként például használhatunk vizet, nem-toxikus szerves oldószereket, például paraffinokat, például ásványolaj-frakciókat, növényi olajokat, például földimogyoró/szezámolajat, alkoholokat, például etanolt vagy glicerint, hordozókat, például természetes közetlisztek, például kaolint, agyagot, talkumot, krétát, mesterséges közetlisztek, például nagydiszperzitású kovasavat, szilikátokat, cukrot, például nádcukrot, tejcukrot és szőlőcukrot, emulgeálószeret, például polioxi-etilén-zsírésztereket, polioxi-etilén-zsíralkohol-étert, alkilszulfonátokat, arilszulfonátokat, detergenseket, például lignin-szulfitszennylúgot, metilcellulózt, keményítőt, polivinil-pirrolidont és csúszást elősegítő szerként például magnézium-sztearátot, talkumot, sztearinsavat, vagy nátrium-lauril-szulfátot.

Az adagolás ismert módon, előnyösen orálisan vagy parenterálisan, különösen perlinguálisan vagy intra-

vénásan történik. Orális adagolásnál a tablettát természetesen a fent nevezett hordozókon kívül még adalékolhatjuk például nátrium-citráttal, kalcium-karbonáttal és dikalcium-foszfáttal, különböző egyéb anyagokkal együtt, mint például keményítővel, előnyösen burgonyakeményítővel, zselatinnal, stb. Alkalmazhatunk továbbá csúszást elősegítő szereket, például magnézium-sztearátot, nátrium-lauril-szulfátot, talkumot a tablettázáshoz. Vizes szuszpenziók esetén a hatóanyagok tartalmazhatnak még a fenti segédanyagokon kívül különböző ízjavító szereket és színezékeket.

Parenterális adagolásnál a hatóanyagokat oldat formájában összekeverhetjük megfelelő folyékony hordozókkal. Általában előnyösnek mutatkozik intravénás adagolás esetén 0,001 - 1 mg/kg, előnyösen 0,01 - 0,5 mg/testsúly kg dózist alkalmazni jó eredmények eléréséhez, és orális adagolásnál a dózis 0,01- 20 mg/kg, előnyösen 0,1 - 10 mg/testtömeg kg között változik.

Adott esetben a fenti mennyiségektől el lehet térni, mégpedig a testsúlytól illetve az alkalmazás módjától, az egyéni viselkedésmódtól, a készítmény kikészítésétől, az adagolás időpontjától, illetve intervallumától függően. Bizonyos esetekben kisebb mennyiség is elegendő, mint a fent megadott minimális mennyiség, míg más esetekben túl kell lépni a fent megadott felső határt. Nagyobb mennyiségek alkalmazásánál ajánlatos lehet az adagot elosztani napi több egyszeri adagra.

Előállítási példák

1. Példa

b eljárásváltozat

**1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-(2-benziloxi-fenil)-
-piridin-3-karbonsav-2-(N-morfolino)-etil-észter-
-5-karbonsav-ciklopropil-amid-hidroklorid elő-
állítás**

(1) képletű vegyület

3,4 g (10 mmól) 2-benziloxi-benzilidén-acetecet-
sav-ciklopropil-amidot 30 ml izopropanolban 2,1 g (10
mmól) β -amino-krotonsav-2-(N-morfolino)-etilészterrel
forralunk 18 óra hosszat argonáramban és bepároljuk.
A kapott olajos maradékot kovasavgéll oszlopon tisztítjuk,
eluálószerként toluol és aceton elegyét használjuk. A
tisztá frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Az olajos
bepárlási maradékot éterben feloldjuk, sósav és éter
elegyével elegyítjük, bepároljuk, kétszer elegyítjük
etanollal, majd bepároljuk, acetonitrillel elkeverjük,
leszivatjuk és acetonitrillel mossuk. 1 g szintelen anya-
got kapunk, amely bomlás közben 130 °C hőmérsékleten
olvad.

2. Példa

c eljárásváltozat

**1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-(2-(4-metil-benzil-
oxi)-fenil)-piridin-3-karbonsav-(2-dimetil-
-amino-etil)-észter-5-karbonsav-etilamid-hidro-
klorid előállítás**

(2) képletű vegyület

2 g (3,9 mmól) 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4- $\bar{2}$ -
 -(4-metil-benziloxi)-fenil $\bar{7}$ -3-karbonsav-(2-dimetil-amino-
 -etil)-észter-5-karbonsav-imidazolidot 20 ml 50 %-os
 etil-amin oldattal keverünk 20 óra hosszat. Az elegyet
 bepároljuk, ecetészterben felvesszük, kétszer mossuk
 vízzel, szárítjuk és bepároljuk. Az olajos anyagot kova-
 savgél kromatográfiásan tisztítjuk, toluol és etanol
 elegyét használjuk eluálószerként. A tiszta frakciókat
 bepároljuk, és a hidrokloridba visszük. 1,1 g szintelen
 kristályt kapunk, amely bomlás közben 147 °C hőmérsékleten
 olvad.

3. Példa

a) eljárásváltozat

**1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-(2-benziloxi-fenil)-
 -piridin-3-karbonsav-(2-N-benzil-N-metil-amino-
 -etil)-észter-5-karbonsav-propilamid előállít-
 tása**

(3) képletű vegyület

10 g (22,5 mmól) 2-benziloxi-benzilidén-acet-
 ecetsav (2-N-benzil-N-metil-amino-etil)-észtert 50 ml
 izopropanolban forralunk 3,2 g (22,5 mmól) β -amino-kroton-
 sav-propilamiddal 4 óra hosszat argonáramban. Az elegyet
 bepároljuk, ecetészterben felvesszük, kétszer vízzel
 mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot
 kovasavgél-oszlopon toluol és ecetészter 1:1 arányú elegyé-

vel tisztítjuk. A tiszta frakciókat éterrel elkeverve kristályosítjuk. 5,5 g kristályt kapunk, amely 100 °C hőmérsékleten olvad.

Példa száma	Képlet	Op. (R _f -érték*)	Eljárás-változat
4.	(4) képletű vegyület	(1) 0,46	c
5.	(5) képletű vegyület	(1) 0,51	c
6.	(6) képletű vegyület		c
7.	(7) képletű vegyület	(1) 0,5	c
8.	(8) képletű vegyület	(1) 0,53	c
9.	(9) képletű vegyület	(1) 0,52	c
10.	(10) képletű vegyület	(1) 0,26	c
11.	(11) képletű vegyület	90-95 °C	c
12.	(12) képletű vegyület	159 °C	a
13.	(13) képletű vegyület	143 °C	a
14.	(14) képletű vegyület	120 °C	a

* R_f-érték futtatószer: (1) toluol:aceton (1:1)

Vékonyrétegű készlemezek Merck, Kieselgel 60 F 254

Példa száma	Képlet	Op. (R_f -érték*)	Eljárás-változat
15.	(15) képletű vegyület	155 °C (bomlik)	b
16.	(16) képletű vegyület	145-148 °C (bomlik)	a
17.	(17) képletű vegyület	225 °C (bomlik)	a
18.	(18) képletű vegyület	177-180 °C	a
19.	(19) képletű vegyület	237-239 °C	a
20.	(20) képletű vegyület	0,25	a
21.	(21) képletű vegyület	0,31	a
22.	(22) képletű vegyület	0,35	a
23.	(23) képletű vegyület	0,29	a
24.	(24) képletű vegyület	0,41	a
25.	(25) képletű vegyület	0,48	a
26.	(26) képletű vegyület	84-86 °C	a
27.	(27) képletű vegyület	0,42	a
28.	(28) képletű vegyület	(2) 0,77	a

Példa száma	Képlet	Op. (R _f -érték*)	Eljárás-változat
29.	(29) képletű vegyület	(2) 0,74	a
30.	(30) képletű vegyület	(2) 0,72	a
31.	(31) képletű vegyület	194-197 °C (2) 0,63	a

*R_f-érték (futtatószer): (2) = metilén-klorid/metanol (10:1) arányú elegye

HPTLC-készlemezek, Kieselgel 60 F 254

32. Példa

4-(2-Benziloxi-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3-karbonsav-(2-amino-metil)-észter-5-karbonsav-etil-amid előállítás

(32) képletű vegyület

11,0 g (18,97 mmól) 4-(2-benziloxi-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3-karbonsav-(2-ftálimido-etil)-észter-5-karbonsav-etil-amid (28. példa) és 95,0 mmól hidrazin-hidrát 100 ml etanolos oldatát 2 óra hosszát visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Ezután lehűtjük az oldatot, és a maradékot leszűrjük. A maradékot metilén-kloriddal utána mossuk, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. Ezután a bepárolt maradékot egyszer 2 n kálium-hidroxid-oldattal, majd háromszor vízzel mossuk. A terméket kovasavgél-oszlopon tisztítjuk metilén-klorid és metanol elegyét alkalmazva eluálószerként.

Kitermelés: 6,5 g (76,9 %)

A termék amorf.

A következő táblázatban felsorolt példákat a 32. példa szerint kivitelezjük.

Példa száma	Képlet	Op. (R _f -érték*)
33.	(33) képletű vegyület	(3) 0,66
34.	(33) képletű vegyület	(3) 0,61
35.	(34) képletű vegyület	(3) 0,67
36.	(34) képletű vegyület	(3) 0,64
37.	(35) képletű vegyület	179-181 °C

*R_f-érték futtatószer: (3) metilén-klorid/metanol (5:1)

38.	(36) képletű vegyület	140-144 °C
39.	(37) képletű vegyület	(4) 0,54
40.	(38) képletű vegyület	(4) 0,54
41.	(39) képletű vegyület	(4) 0,35
42.	(39) képletű vegyület	112 °C
	-enantiomer	
43.	(40) képletű vegyület	(4) 0,40
44.	(40) képletű vegyület	110 °C
	+enantiomer	
45.	(41) képletű vegyület	(4) 0,42

*R_f-érték futtatószer: (4) toluol/aceton 1:1

S z a b a d a l m i i g é n y p o n t o k

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek

- ahol

R^1 és R^9 azonos vagy különböző és lehet egyenes vagy elágazólánccú vagy ciklikus, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet hidroxil-, ciano-, fenilcsoporttal vagy halogénatommal vagy lehet továbbá ciano- vagy fenilcsoport,

R^2 és R^3 azonos vagy különböző és jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazólánccú, legfeljebb 12 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, amely szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxilcsoporttal, legfeljebb 8 szénatomos alkoxicssoporttal, ciano-, trifluor-metil-, legfeljebb 8 szénatomos alkiltio-, legfeljebb 8 szénatomos alkilrészt tartalmazó alkil-karbonil-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal vagy fenilcsoporttal, amely önmaga adott esetben helyettesítve lehet nitro-, fenil-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, vagy legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy legfeljebb 4 szénatomos alkoxicssoporttal, vagy 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy

R^2 és R^3 továbbá lehet 6 - 12 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb háromszorosán azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva nitro-, cianocsoporttal, halogénatommal, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 6 szénatomos alkiltio-csoporttal, karbamoilcsoporttal, legfeljebb 6 szénatomos alkilrészt tartalmazó dialkil-karbamoil-csoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, aminocsoporttal, legfeljebb 8 szénatomos alkil-amino-csoporttal, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó dialkil-amino-csoporttal, acetil-amino- vagy benzoil-amino-csoporttal, vagy

R^2 és R^3 együtt 5-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűt képezhet, amely heteroatomként tartalmazhat oxigénatomot, kénatomot, vagy egy további nitrogénatomot, és amely adott esetben R^{13} csoporttal lehet szubsztituálva, és ez az R^{13} lehet hidrogénatom, egyenes vagy elágazóláncú telített vagy telítetlen, legfeljebb 10 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben helyettesítve lehet fenilcsoporttal, amely önmaga helyettesítve lehet halogénatommal, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, nitro- vagy legfeljebb 2 szénatomos halogén-alkilcsoporttal, vagy jelenthet fenil-

csoportot, amely adott esetben halogénatommal, ciano-, nitro-, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal vagy legfeljebb 2 szénatomos halogén-alkilcsoporttal lehet szubsztituálva,

R^4 és R^5 azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy halogénatom, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-tio-csoport, ciano-, nitro-, legfeljebb 4 szénatomos alkilrészt tartalmazó dialkil-amino-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi- vagy trifluor-metil-tio-csoport,

R^6 jelentése $-O-(CH_2)_n-R^{10}$, $-S-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ általános képletű csoport, ahol

n értéke 0 - 4, és

R^{10} jelentése ciklohexil- vagy 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb 4-szer lehet helyettesítve azonos vagy különböző módon halogénatommal, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, legfeljebb 6 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal, legfeljebb 4 szénatomos alkil-tio-csoporttal, amino-, legfeljebb 6 szénatomos alkil-amino-, legfeljebb 6 szénatomos alkilrészt tartalmazó dialkil-amino- vagy

acetyl-amino-csoporttal, vagy 5-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűtképez, amely heteroatomként egy oxigénatomot, egy kénatomot vagy két nitrogénatomot tartalmazhat, és

R^7 és R^8 azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom vagy 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy egyenes vagy elágazóláncú alkil- vagy alkenilcsoport, melyek legfeljebb 18 szénatomosak, és amelyek adott esetben helyettesítve vannak halogénatommal, hidroxilcsoporttal, legfeljebb 8 szénatomos alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, az alkilrészben legfeljebb 8 szénatomos alkil-karbonil-csoporttal, karboxilcsoporttal, legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, ciano- vagy fenilcsoporttal vagy fenoxicssoporttal, melyek adott esetben helyettesítve lehetnek nitro-, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoporttal, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoporttal, vagy a cikloalkil-, alkil- vagy alkenilcsoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek $-NR^{11}R^{12}$ általános képletű csoporttal, ahol

R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, 7 - 14 szénatomos aralkilcsoport, 6 - 10 szénatomos arilcsoport,

vagy

R^7 és R^8 jelentése 6 - 12 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb 3-szor azonos vagy különböző módon szubsztituálva lehet nitro- vagy cianocsoporttal, halogénatommal, legfeljebb 6 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal, legfeljebb 6 szénatomos alkiltio-csoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, amino-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-amino-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-részt tartalmazó dialkil-amino-, acetyl-amino- vagy benzoil-amino-csoporttal, vagy képezhetnek továbbá 5-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűt, amely további heteroatomként egy oxigénatomot, kénatomot vagy NH- vagy N-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot tartalmazhat, és

A jelentése egyenes vagy elágazóláncú vagy ciklusos telített vagy telítetlen, legfeljebb 12 szénatomos szénhidrogén-csoport, amely adott esetben oxigén- vagy kénatommal vagy $N-R^{14}$ csoporttal lehet megszakítva, amelyben R^{14} lehet hidrogénatom, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, benzil- vagy fenetilcsoport, és/vagy amely szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxil-, acetoxi-, karboxil-, legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoport-

tal, mely utóbbi adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal, legfeljebb 2 szénatomos alkil-, alkoxicsoporttal, halogén-metil-, halogén-metoxi-, hidroxil- vagy cianocsoporttal - előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y

- a) egy (II) általános képletű aldehidet, ahol R^4 , R^5 és R^6 jelentése a fenti - (III) általános képletű -keto-karbonsav-észterrel - ahol R^1 , R^2 , R^3 és A jelentése a fenti - adott esetben az így keletkezett (IV) általános képletű ilidén-vegyületek - ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és A jelentése a fenti - izolálása után (V) általános képletű β -keto-karbonsav-amiddal - ahol R^7 , R^8 és R^9 jelentése a fenti - és ammóniával, illetve közvetlenül az így keletkezett (VI) általános képletű -amino-krotonsav-amiddal - ahol R^7 , R^8 és R^9 jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy
- b) egy (II) általános képletű aldehidet és (V) általános képletű β -keto-karbonsav-amidot illetve (VII) általános képletű ilidén-származékát - ahol R^4 , R^5 , R^6 , R^6 , R^8 és R^9 jelentése a fenti - (III) általános képletű β -keto-karbonsav-észterrel és ammóniával, illetve közvetlenül az ebből kapott (VIII) általános képletű amino-krotonsav-észterrel - ahol R^1 , R^2 , R^3 és A jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy
- c) egy (IXa) vagy (IXb) általános képletű dihidro-piridin-monokarbonsav-amidot - ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ,

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és A jelentése a fenti - adott esetben reakcióképes savszármazékán keresztül (Xa) általános képletű aminnal - ahol R^7 és R^8 jelentése a fenti - illetve (Xb) általános képletű vegyülettel - ahol R^2 , R^3 és A jelentése a fenti - reagáltatunk, és természetesen mindig a (IXa) általános képletű vegyületet (Xa) képletű vegyülettel és a (IXb) képletű vegyületet (Xb) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek - ahol a képletben R^1 és R^9 azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy fenilcsoporttal lehet szubsztituálva, R^2 és R^3 azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, melyek legfeljebb 8 szénatomot tartalmaznak, és szubsztituálva lehetnek halogénatommal, hidroxil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, ciano-, trifluor-metil-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-tio- vagy legfeljebb 4 szénatomos alkilrésztt tartalmazó alkil-karbonil-csoporttal, karboxil- vagy legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, fenilcsoporttal, amely adott esetben szubsztituált nitro-, fenil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy

alkoxicsoporttal vagy halogénatommal, vagy 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet szubsztituálva, nitro-, cianocsoporttal, halogénatommal, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, aminocsoporttal, legfeljebb 2 szénatomos alkilamino- vagy legfeljebb 2 szénatomos alkilrészt tartalmazó dialkil-amino-csoporttal acetil-amino- vagy benzoil-amino-csoporttal, vagy

R^2 és R^3 5-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűt képez, amely heteroatomként oxigénatomot, kénatomot vagy további nitrogénatomot tartalmazhat, amely adott esetben R^{13} csoporttal lehet helyettesítve, és annak jelentése hidrogénatom, egyenes- vagy elágazóláncú telített vagy telítetlen, legfeljebb 10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal lehet helyettesítve, amely fenilcsoport önmaga helyettesítve lehet halogénatommal, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxicsoporttal, nitro- vagy legfeljebb 2 szénatomos halogén-alkil-csoporttal, vagy lehet fenilcsoport, amely adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal, ciano-, nitro-, legfeljebb

- 2 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal,
vagy legfeljebb 2 szénatomos halogén-alkil-
-csoporttal,
- R^4 és R^5 azonos vagy különböző, és lehet hidrogén-,
fluor-, klór- vagy brómatom, legfeljebb 4 szén-
atomos alkil- vagy alkoxicsoport, metiltio-,
ciano-, nitro-, trifluor-metil- vagy trifluor-
-metoxi-csoport,
- R^6 jelentése $-O-(CH_2)_n-R^{10}$, $-S-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-$
 $-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$ vagy $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ álta-
lános képletű csoport, amelyben
 n értéke 0 - 3, és
 R^{10} jelentése ciklohexil- vagy fenilcsoport,
amely legfeljebb háromszorosan azonos
vagy különböző módon lehet szubsztituálva
fluor-, klór- vagy brómatommal, ciano-,
nitro-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-,
legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-
csoporttal, metil-tio-, amino-, legfeljebb
4 szénatomos alkil-amino-, legfeljebb
4 szénatomos alkilrészt tartalmazó dialkil-
-amino-, acetil-aminocsoporttal, vagy
lehet piridil-, tienil-, furil-, pirimi-
dil- vagy pirazinilcsoport,
- R^7 és R^8 azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom,
3- 7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy egye-
nes vagy elágazóláncú legfeljebb 14 szénatomos
alkil- vagy alkenilcsoport, melyek szubsztituálva

lehetnek fluor-, klór- vagy brómatommal, hidroxil-, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, legfeljebb 6 szénatomos alkilrészt tartalmazó alkil-karbonil-csoporttal, karboxil-csoporttal, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy adott esetben nitro-, trifluor-metil-, metil- vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenil- vagy fenoxicsoporttal, és az alkil- és alkenilcsoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek ciano- és/vagy $-NR^{11}R^{12}$ általános képletű csoporttal, ahol R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, benzil-, fenetil-, fenil-, acetil-, benzoil-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy fenil-szulfonil-csoport, vagy

R^7 és R^8 lehet továbbá fenil- vagy naftilcsoport, melyek legfeljebb háromszor azonos vagy különböző módon lehetnek szubsztituálva nitrocsoporttal, fluor-, klór- vagy brómatommal, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, amino-, legfeljebb 6 szénatomos alkil-amino-csoporttal, legfeljebb 6 szénatomos alkilrészt tartalmazó dialkil-amino-, acetil-amino- vagy benzoil-amino-csoporttal vagy jelentésük továbbá pirrolidino-, piridino-, morfolino-, piperazino-,

N-(1-4 szénatomos alkil)-piperazino, N-(7-9 szénatomos aralkil- vagy N-fenil-piperazino-csoport, és

A jelentése egyenes vagy elágazóláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 12 szénatomos szénhidrogéncsoport, mely adott esetben oxigénatommal, kénatommal vagy N-R¹⁴ csoporttal lehet megszakítva, amelyben R¹⁴ jelentése hidrogénatom, legfeljebb 2 szénatomos alkil-, benzil- vagy fenetilcsoport, és/vagy szubsztituálva lehet halogénatommal, hidroxil-, acetoxi-, karboxil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy adott esetben halogénatommal, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy alkoxics csoporttal, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal szubsztituált fenil-csoporttal -

fiziológiailag elfogadható sója előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R¹ és R⁹ azonos vagy különböző és metil-, etil- vagy benzilcsoportot jelent, R² és R³ azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazóláncú, legfeljebb 6 szénato-

mos alkil- vagy alkenilcsoport, melyek szubsztituálva lehetnek hidroxil-, karboxil-, legfeljebb 4 szénatomos alkilrészt tartalmazó alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi adott esetben szubsztituálva lehet nitrocsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, metil- vagy metoxicssoporttal, továbbá 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet helyettesítve nitrocsoporttal, halogénatommal, legfeljebb 2 szénatomos alkil- vagy alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, amino- vagy legfeljebb 2 szénatomos alkil-amino-csoporttal vagy legfeljebb 2 szénatomos alkilrészt tartalmazó dialkil-amino-csoporttal, vagy 5-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű, amely heteroatomként egy oxigén-, egy kénatomot vagy egy további nitrogénatomot tartalmazhat, és amely adott esetben R^{13} csoporttal lehet helyettesítve, amely lehet hidrogénatom, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, benzil-, fenetil- vagy adott esetben halogénatommal, metil- vagy metoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R^4 és R^5 azonos vagy különböző és lehet hidrogén-, fluor- vagy klóratom, metil-, etil-, metoxi-, etoxi-,

- R^6 nitro- vagy trifluor-metil-csoport,
 jelentése $-O-(CH_2)_n R^{10}$, $-S-(CH_2)_n R^{10}$,
 $-O-SO_2-(CH_2)_n R^{10}$ vagy $-O-CO-(CH_2)_n R^{10}$
 általános képletű csoport, ahol
 n értéke 0 - 2, és
 R^{10} jelentése ciklohexil- vagy fenilcsoport,
 amely legfeljebb kétszer azonos vagy külön-
 böző módon lehet szubsztituálva fluor-
 vagy klóratommal, nitro-, trifluor-metil-,
 metil-, metoxi-, amino-, metil-amino-,
 dimetil-amino-, etil-amino-, dietil-amino-
 vagy acetil-amino-csoporttal, vagy lehet
 α -, β - vagy γ -piridil-csoport,
- R^7 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénato-
 mos alkilcsoport, és
- R^8 jelentése hidrogénatom, ciklopropil-, ciklopen-
 til-, ciklohexilcsoport, vagy egyenes vagy
 elágazólánccú, legfeljebb 10 szénatomos alkil-
 vagy alkenilcsoport, amely szubsztituálva lehet
 fluor- vagy klóratommal, hidroxil-, legfeljebb
 4 szénatomos alkoxi-, alkil-tio- vagy az alkil-
 részben legfeljebb 4 szénatomos alkil-karbonil-
 csoporttal, karboxil-, legfeljebb 4 szénatomos
 alkoxi-karbonil-csoporttal, fenoxi- vagy fenil-
 csoporttal, vagy az alkil- és alkenilcsoportok
 adott esetben szubsztituálva lehetnek $-NR^{11}R^{12}$
 általános képletű csoporttal, amelyben
 R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző és lehet hidro-

R^8 génatom, legfeljebb 4 szénatomos alkil-,
 benzil-, fenil- vagy acetilcsoport, vagy
 jelentése fenilcsoport, amely legfeljebb kétszer
 azonos vagy különböző módon lehet szubsztituál-
 va nitrocsoporttal, fluor- vagy klóratommal,
 metil-, metoxi-, trifluor-metil-, trifluor-
 -metoxi-, amino-, legfeljebb 2 szénatomos alkil-
 -amino- vagy az alkilrészben legfeljebb 2 szén-
 atomos dialkil-amino-csoporttal,
 A jelentése egyenes vagy elágazóláncú vagy ciklu-
 sos telített vagy telítetlen, legfeljebb 8
 szénatomos szénhidrogéncsoport, mely adott
 esetben oxigénatommal vagy kénatommal, vagy
 $N-R^{14}$ csoporttal lehet megszakítva, és ahol
 R^{14} jelentése hidrogénatom, legfeljebb 2 szén-
 atomos alkil-, benzil- vagy fenetilcso-
 port,
 és/vagy szubsztituálva lehet hidroxil-, karboxil-,
 legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy
 fenilcsoporttal, amely adott esetben szubsztit-
 tuálva lehet halogénatommal, metil-, metoxi-,
 trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal,
 és fiziológiailag elfogadható sói előállítására; 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
 reagáltatjuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

- R^1 és R^9 jelentése metilcsoport,
 R^2 és R^3 azonos vagy különböző és lehet egyenes- vagy elágazóláncú, legfeljebb 3 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal lehet szubsztituálva, amely önmaga metil-szubsztituált lehet, vagy
 R^2 és R^3 együtt morfolinocsoportot képez,
 R^4 és R^5 együtt hidrogénatom,
 R^6 jelentése $-O-(CH_2)_n-R^{10}$, $-S-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$ vagy $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ általános képletű csoport, ahol n értéke 0, 1 vagy 2, és R^{10} jelentése ciklohexil- vagy fenilcsoport, amely adott esetben metil-szubsztituált,
 R^7 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport,
 R^8 jelentése hidrogénatom, ciklopropil-, ciklopentil- vagy egyenes vagy elágazóláncú, legfeljebb 5 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben hidroxil-szubsztituált, és
A jelentése $-CH_2-CH_2-$ csoport -

és fiziológiailag elfogadható sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

5. Eljárás (I) általános képletű enantiomer-tiszta vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy (XIa*) illetve (XIb*) általános képletű vegyületet, ahol $R^1 - R^9$ és A jelentése a fenti és R^* jelentése optikailag aktív észtercsoport -

kristályosítással, kromatografálással vagy Craig-féle eloszlással az egyes diasztereomerekké választjuk külön,
és adott esetben az optikailag aktív észtercsoportot lehasítjuk, majd az enantiomertiszta (IXa^{*}) vagy (IXb^{*}) általános képletű vegyületeket állítjuk elő és a (IXa^{*}) általános képletű vegyületeket (Xa) általános képletű vegyületekkel - ahol R⁷ és R⁸ jelentése a fenti - adott esetben aktivált savszármazékon keresztül reagáltatjuk, vagy a (IXb^{*}) általános képletű vegyületeket (Xb) általános képletű vegyületekkel - ahol R², R³ és A jelentése a fenti - adott esetben aktivált sav-származékon keresztül reagáltatjuk.

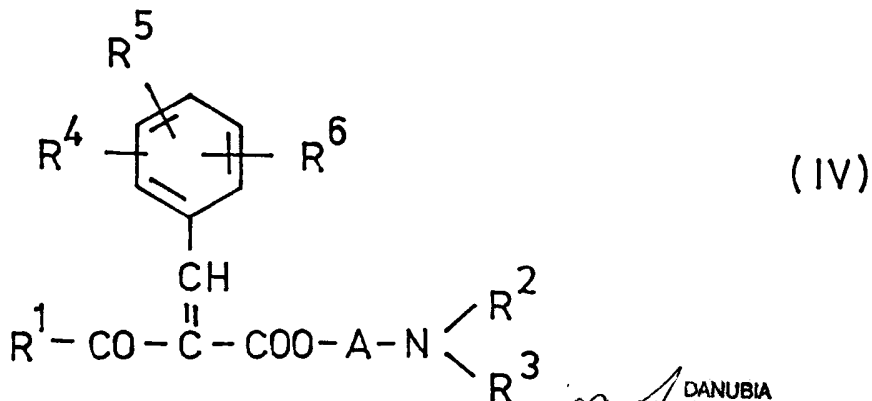
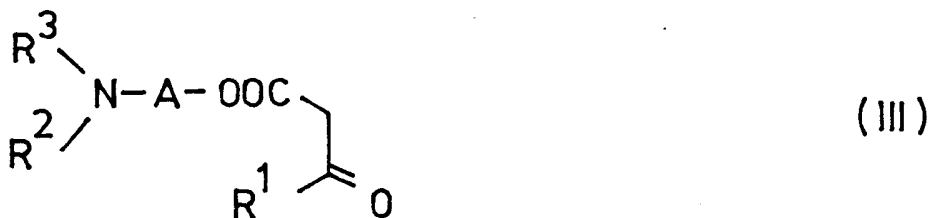
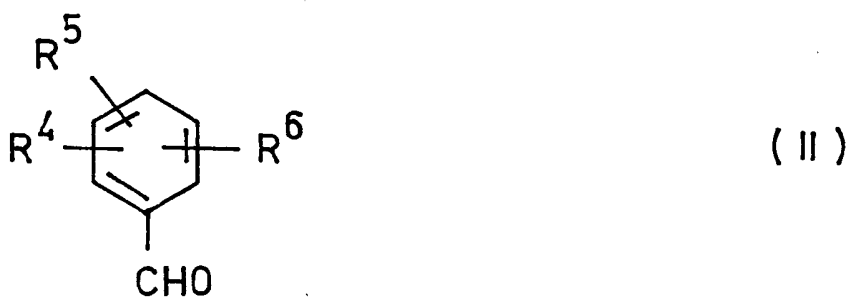
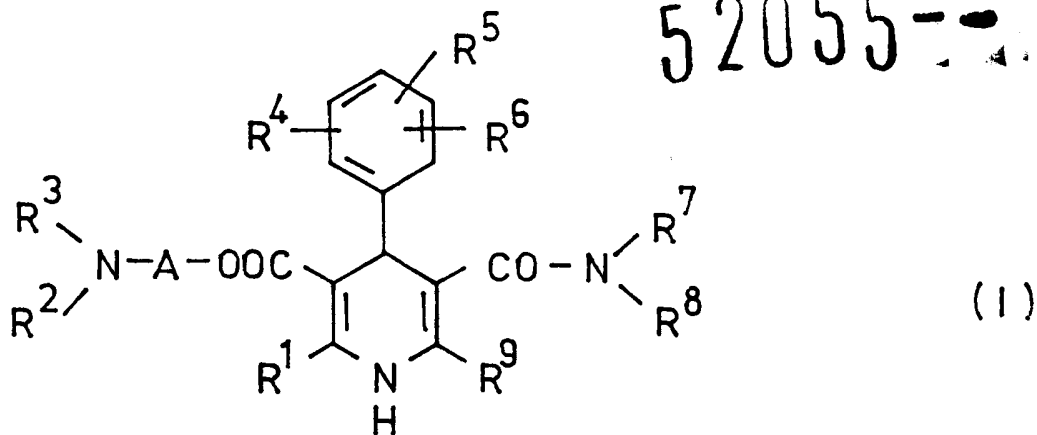
6. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y e g y 1 . i g é n y p o n t s z e r i n t e l ő á l l í t o t t (I) á l t a l á n o s k é p l e t ű v e g y ű l e t e t - a h o l R¹ - R⁹ és A jelentése az 1. igénypontban megadott - szokásos gyógyászatilag elfogadható hordozóval összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

2. lap befejeztével

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29. 14

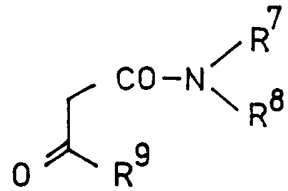
52055-



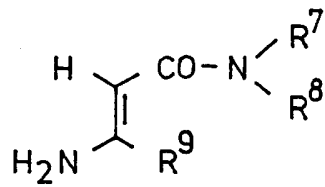
[Handwritten signature]

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

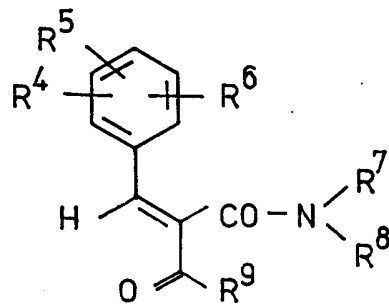
21/2



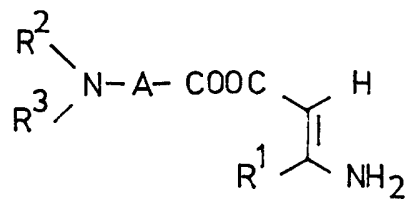
(V)



(VI)

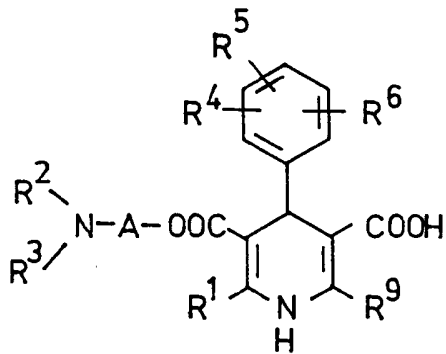


(VII)

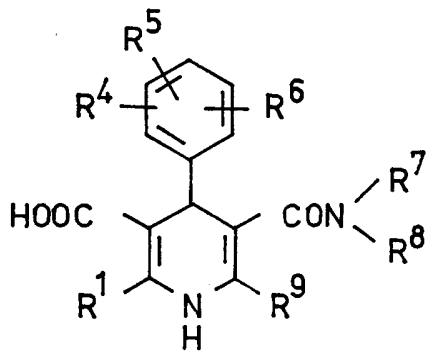


(VIII)

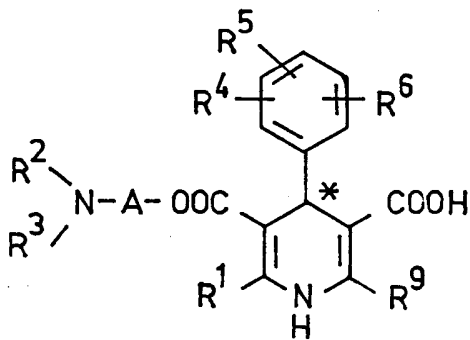
Handwritten signature



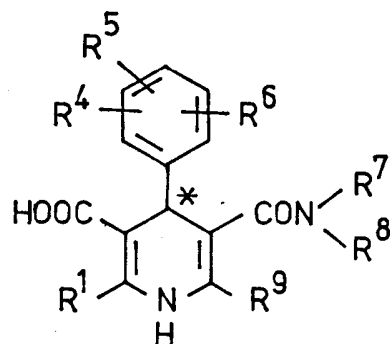
(IX a)



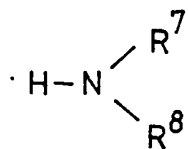
(IX b)



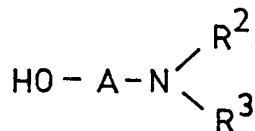
(IX a*)



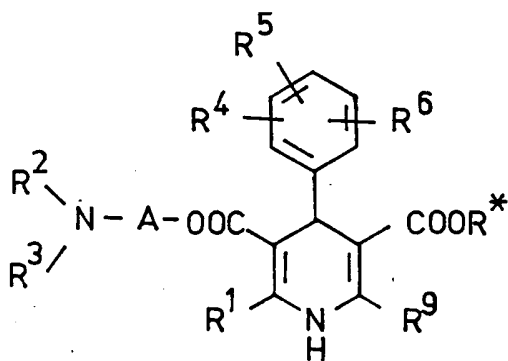
(IX b*)



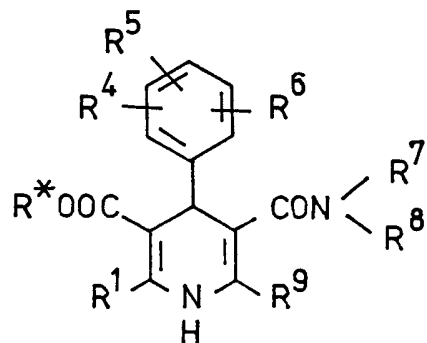
(Xa)



(Xb)

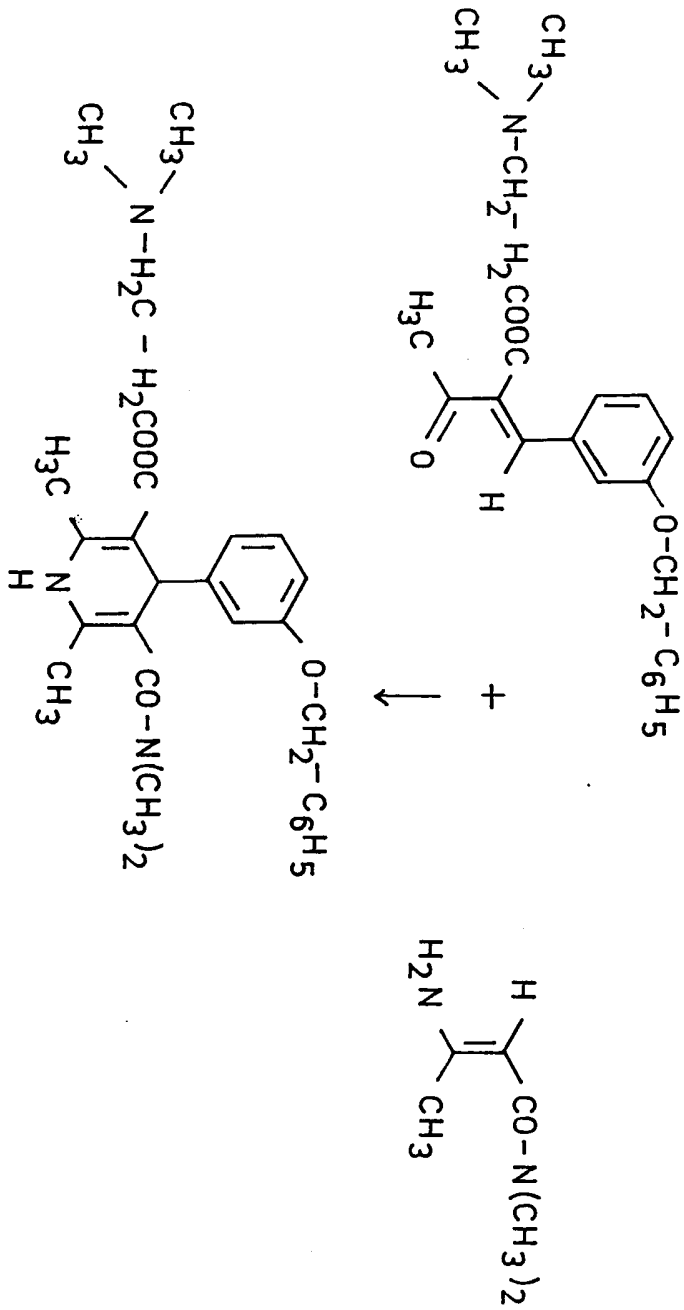



(XIa*)



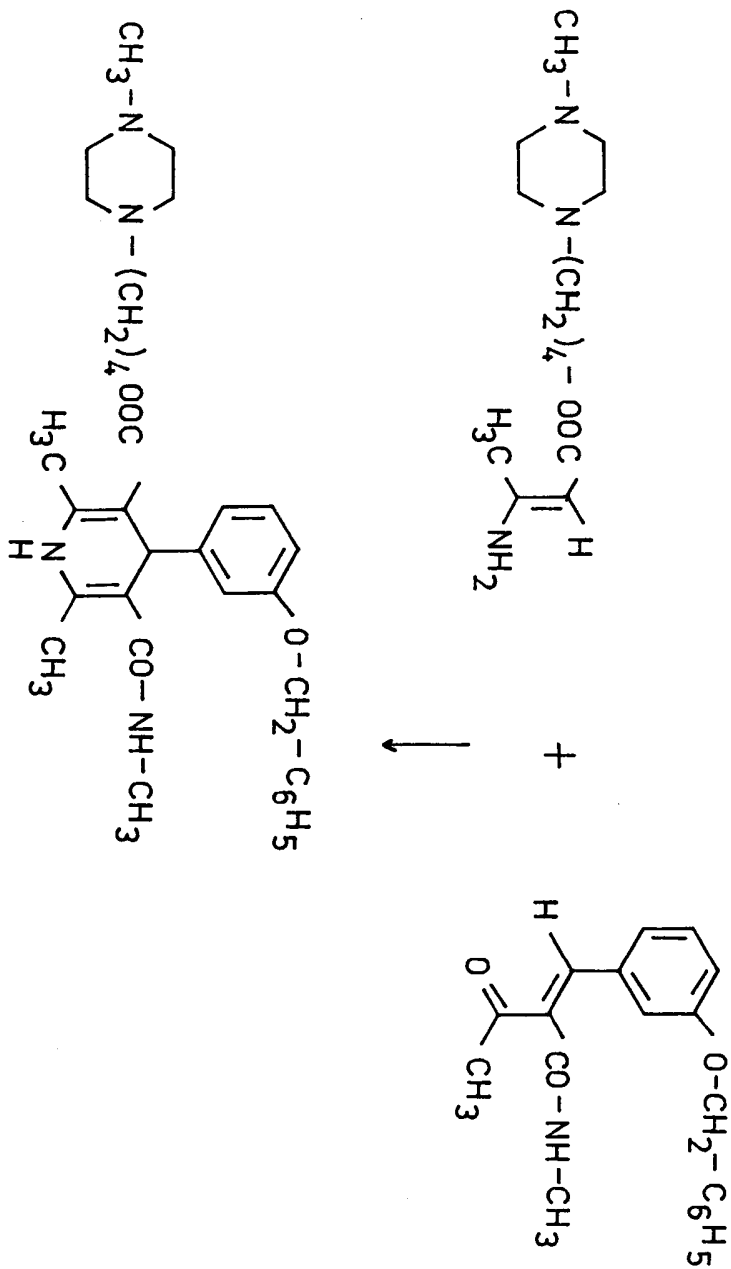
(XIb*)

1. reakcióvázlat

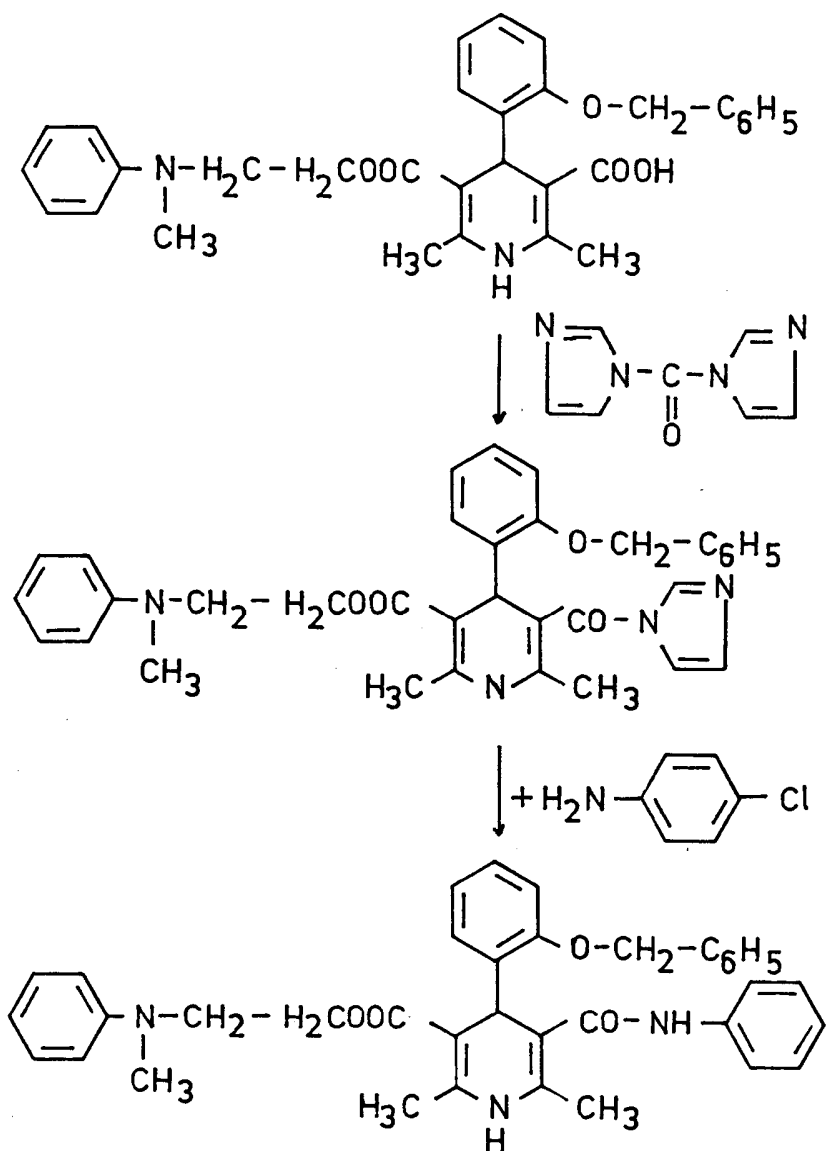




 DANUBIA
 Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
 29.

2. reakcióvázlat



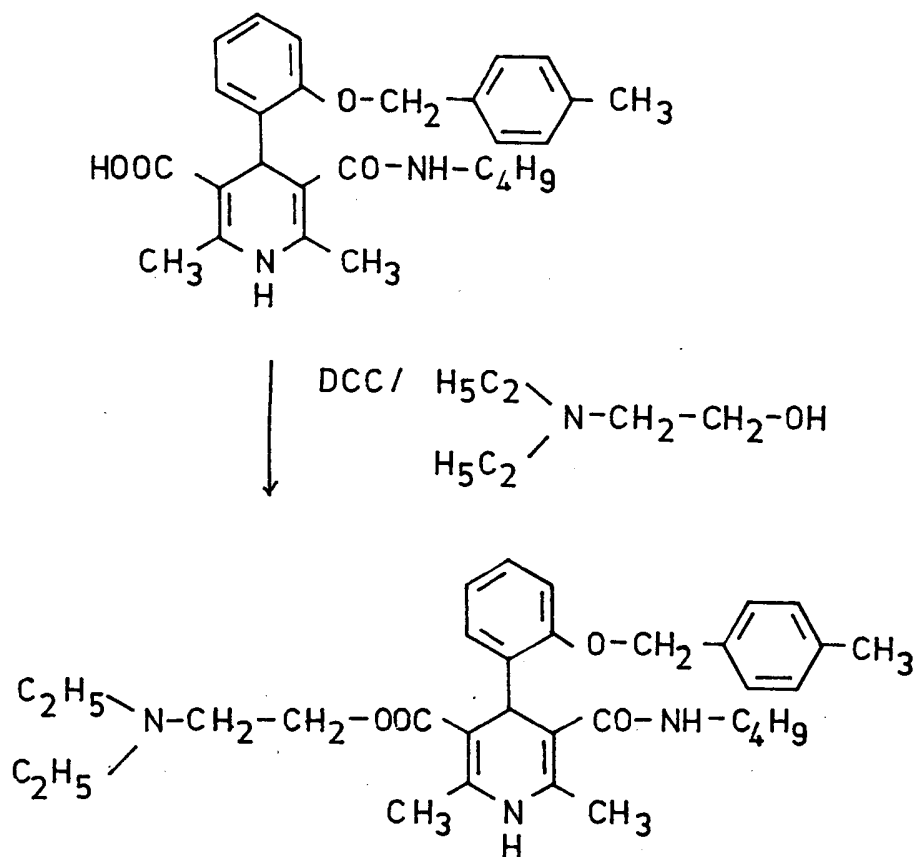
3. reakcióvázlat

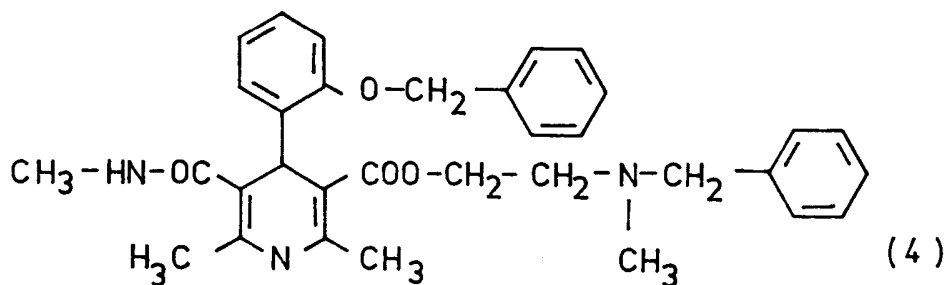
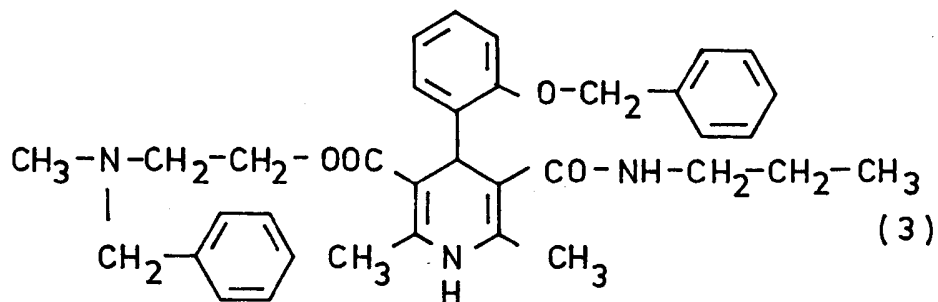
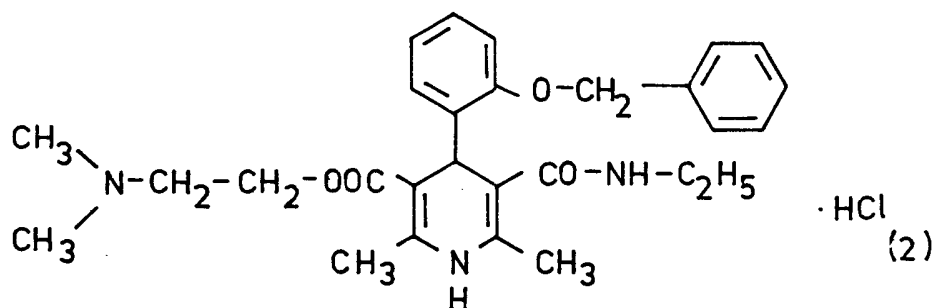
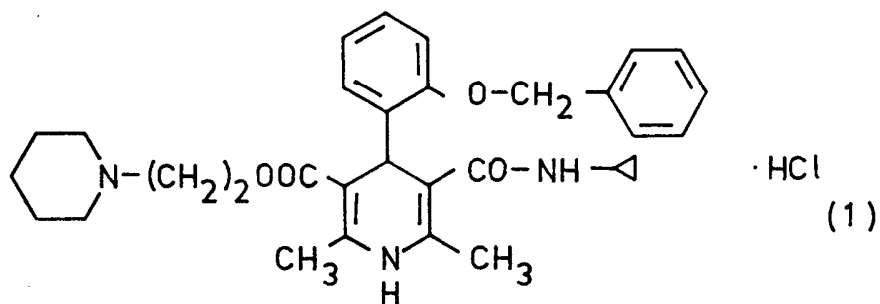


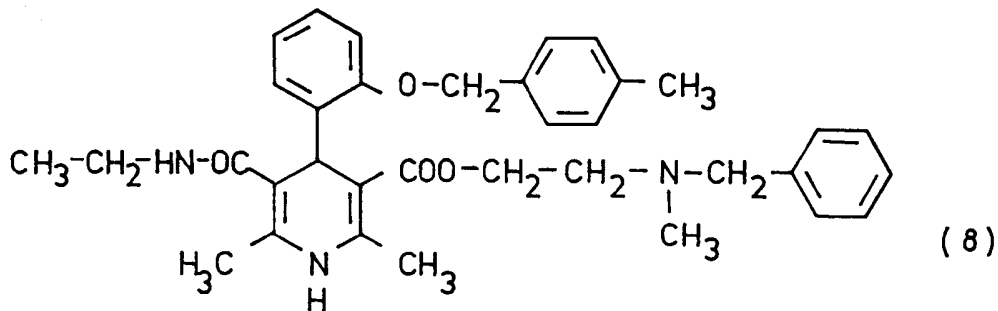
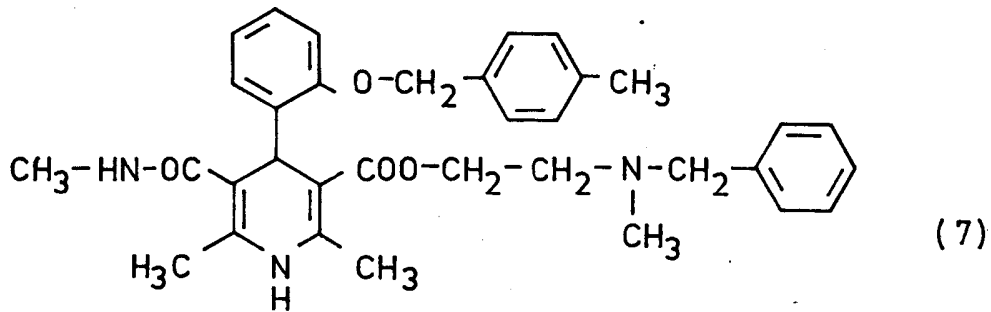
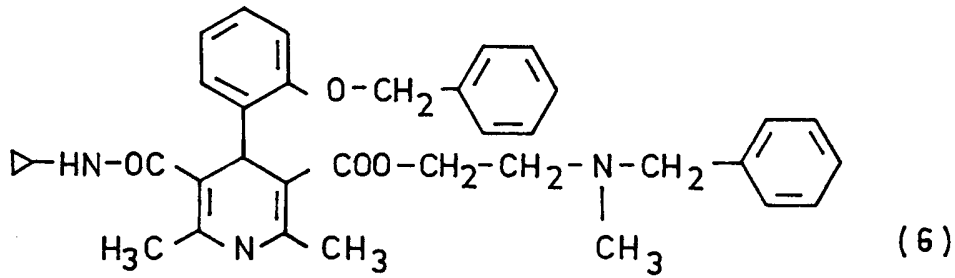
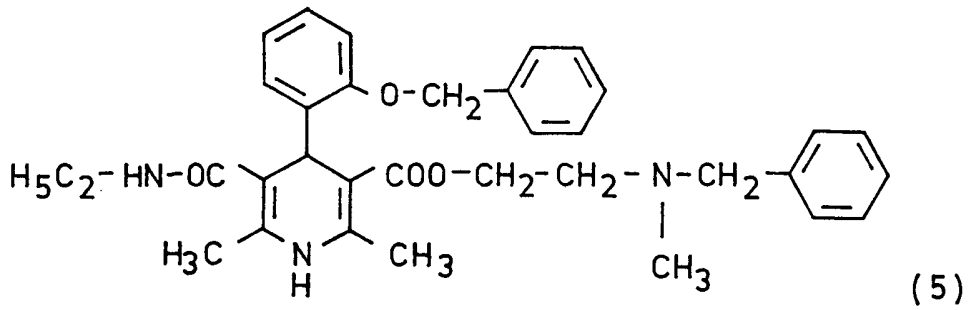


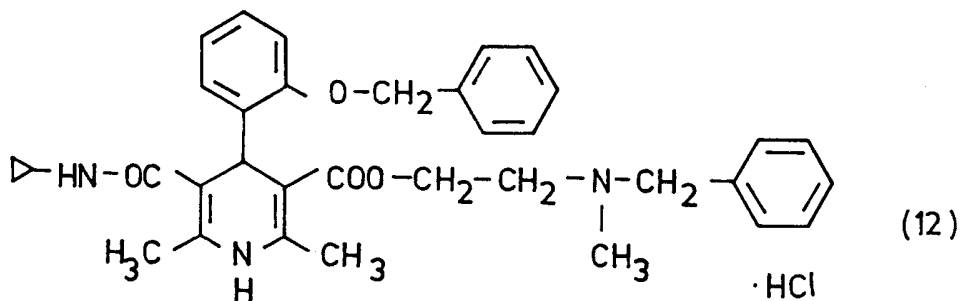
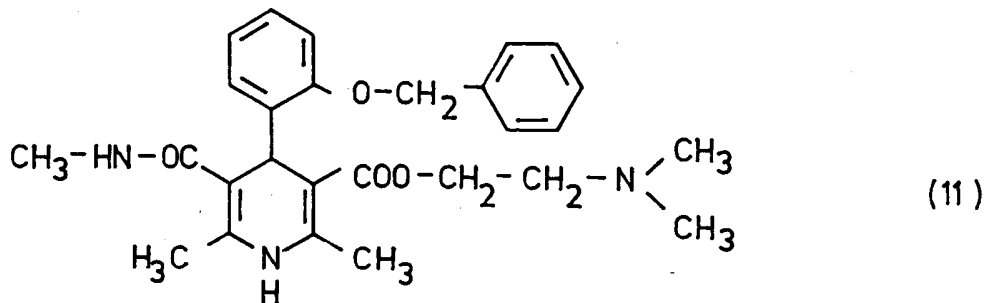
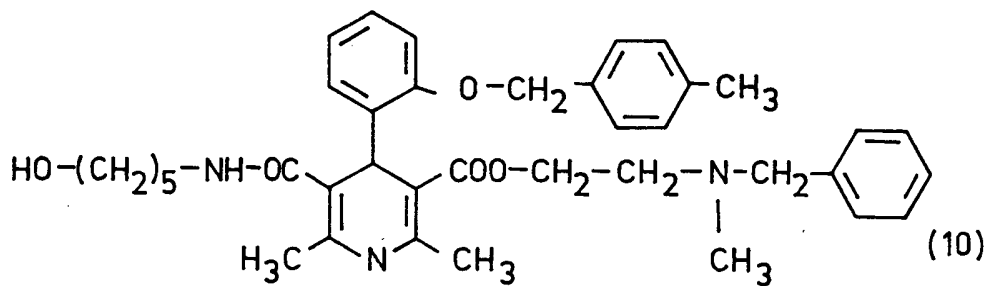
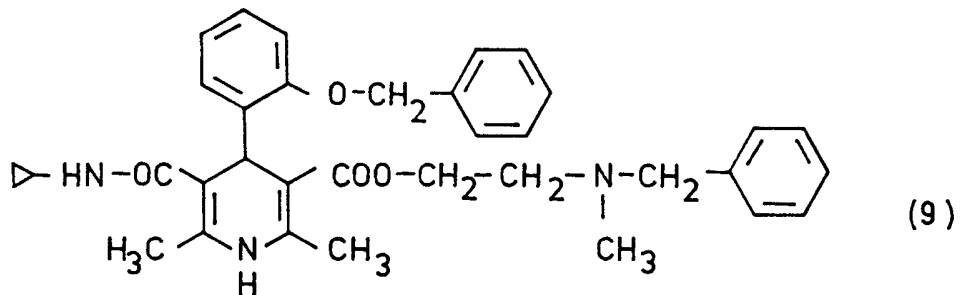
 DANUBIA
 Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
 29.

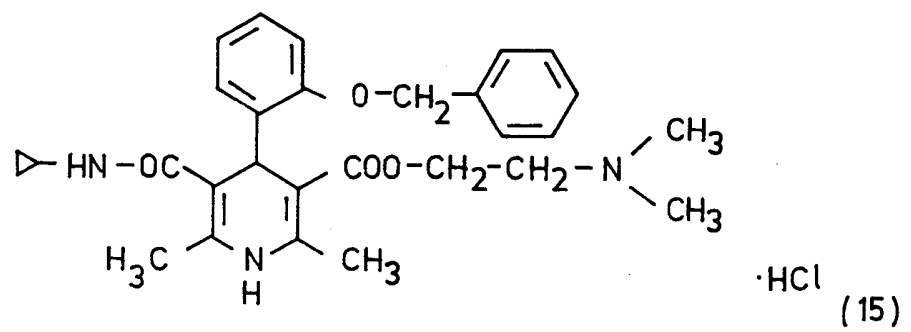
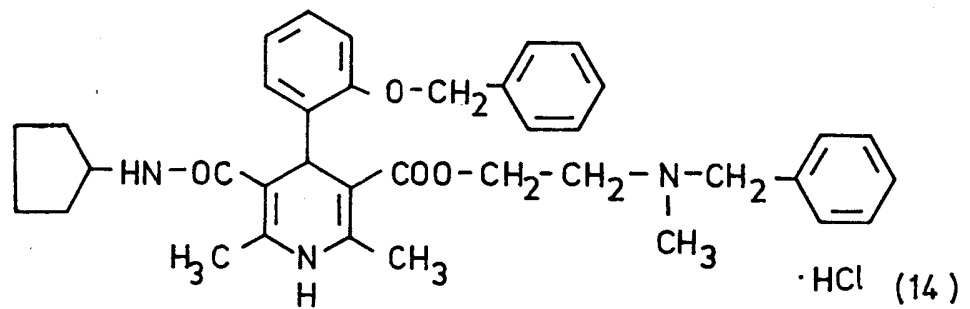
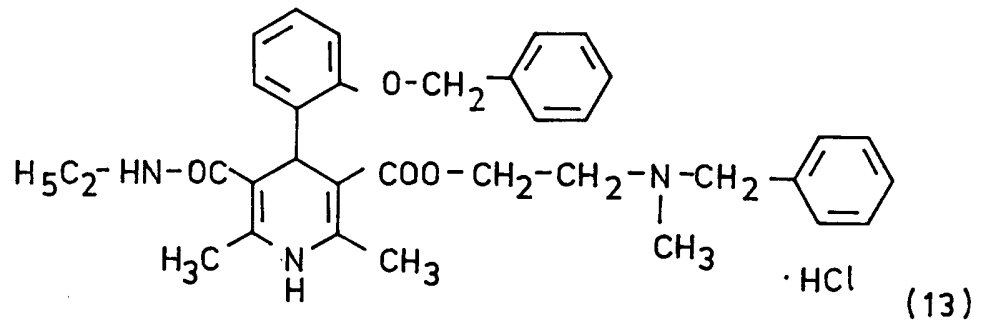
3. reakcióvázlat folyt.



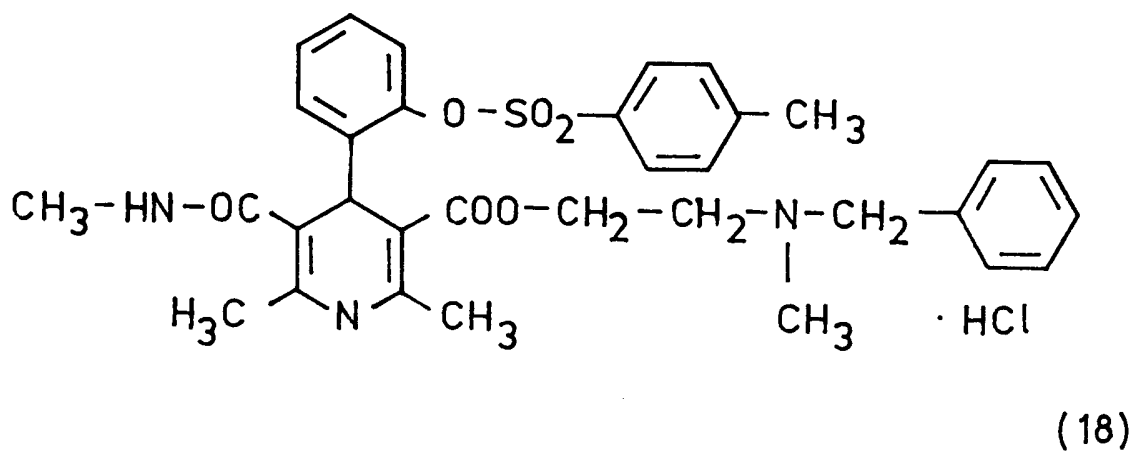
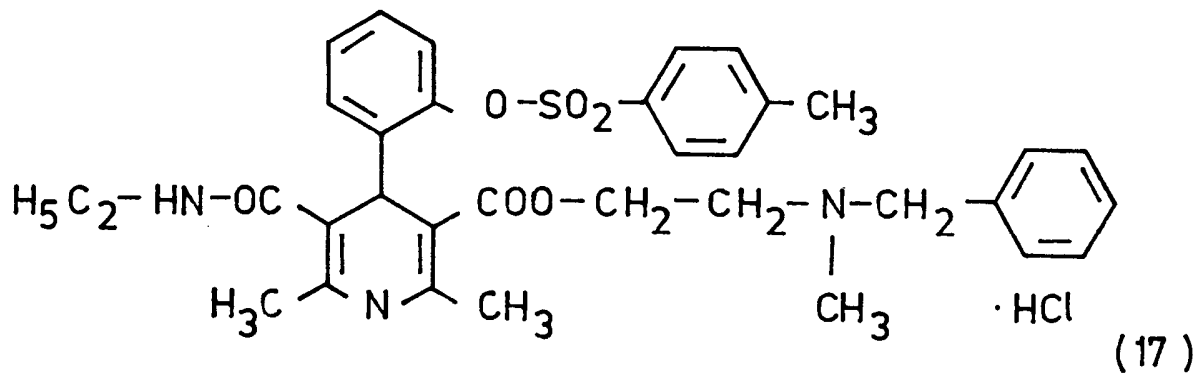
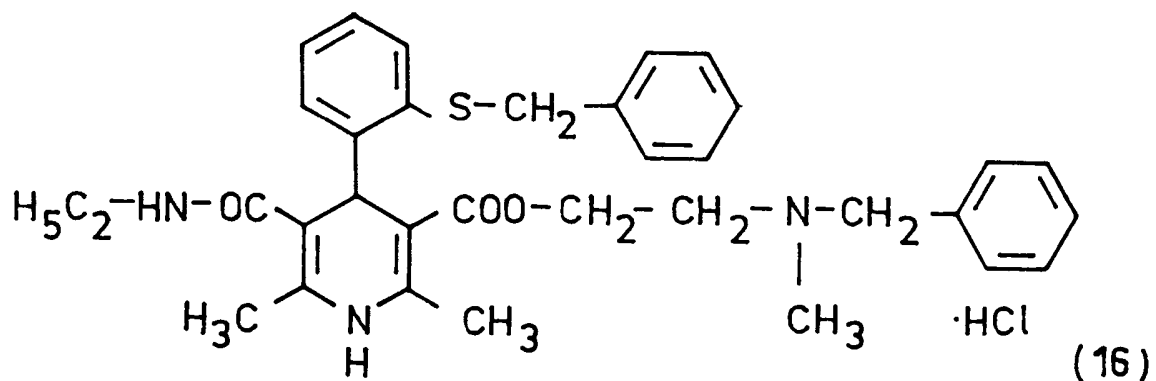




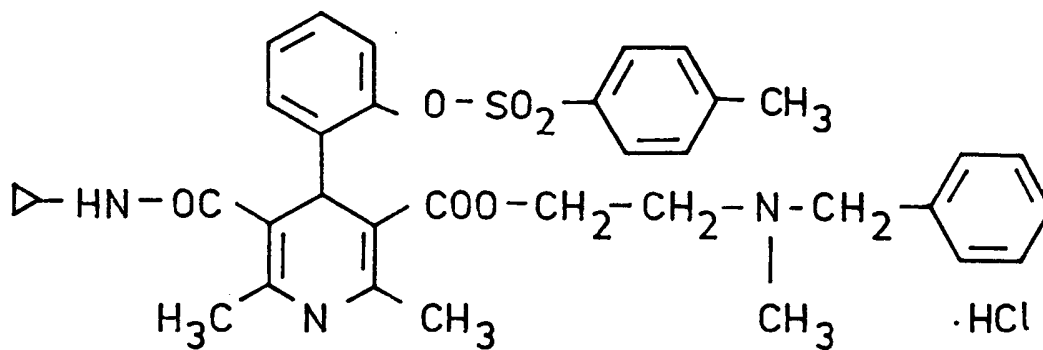




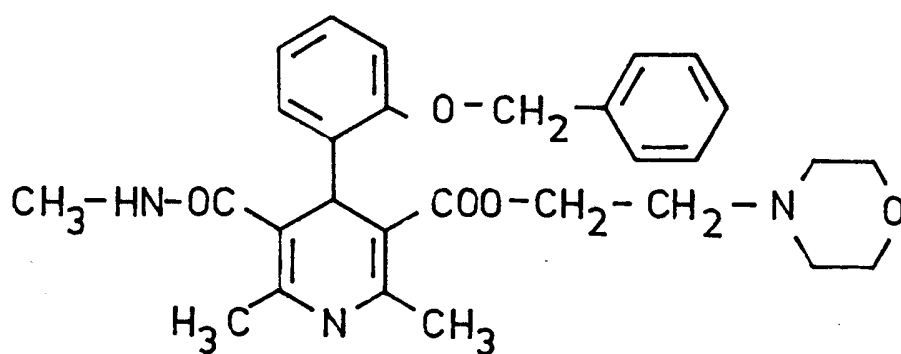
Handwritten signature



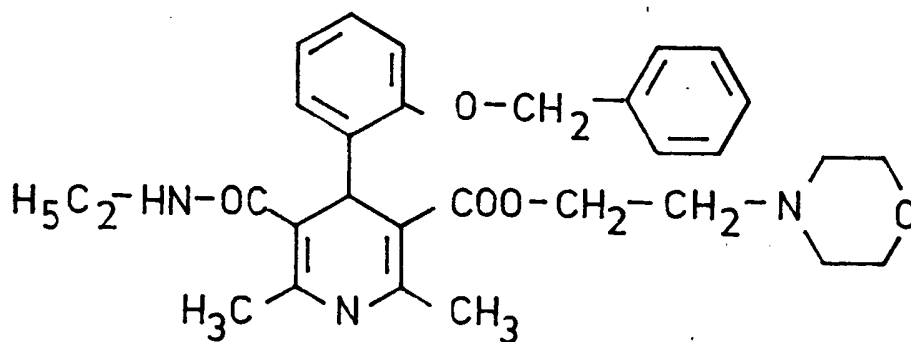
Handwritten signature



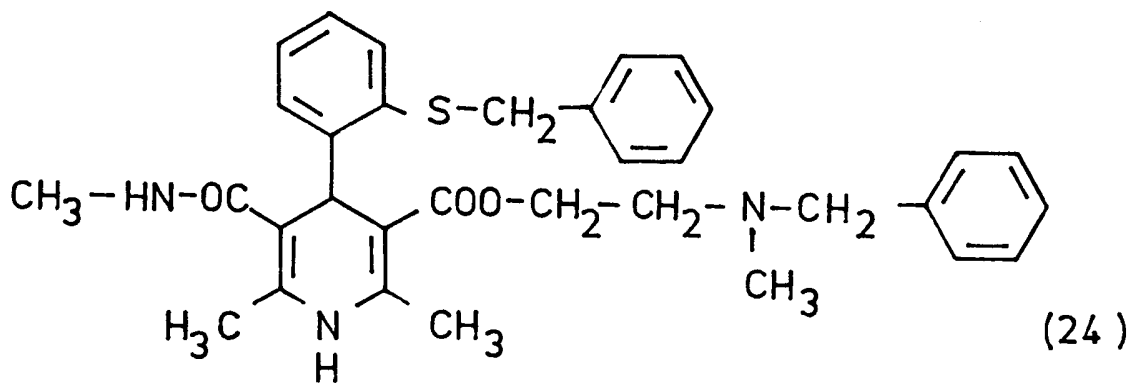
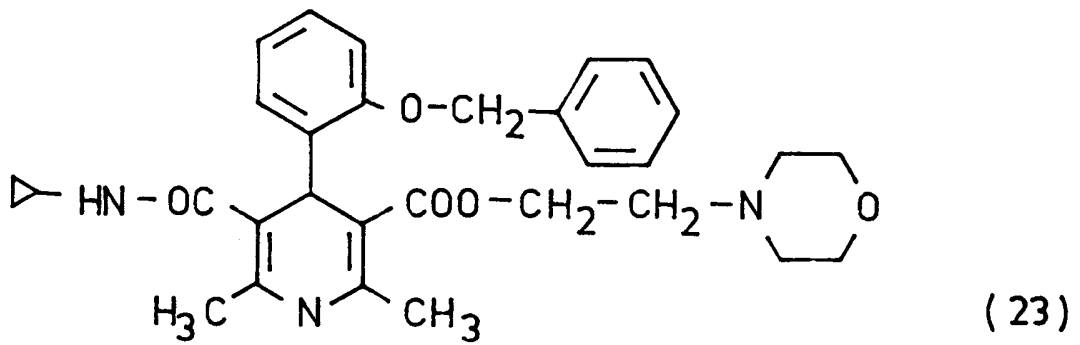
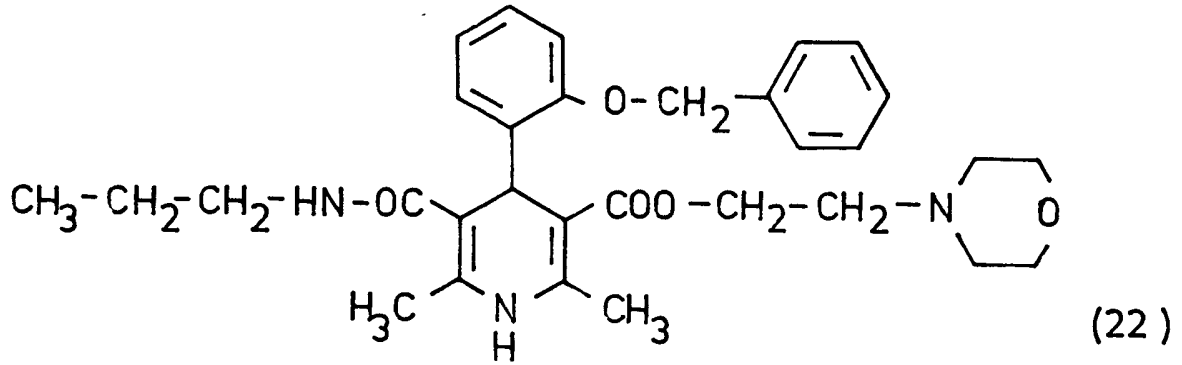
(19)

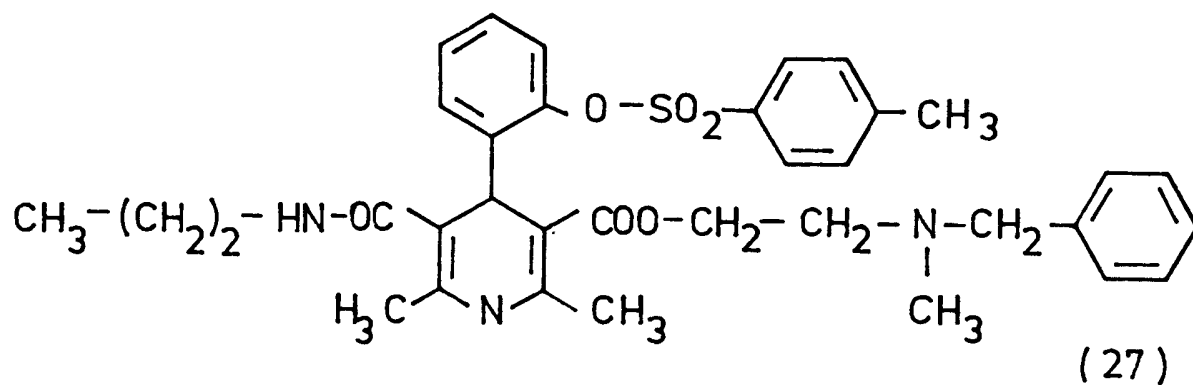
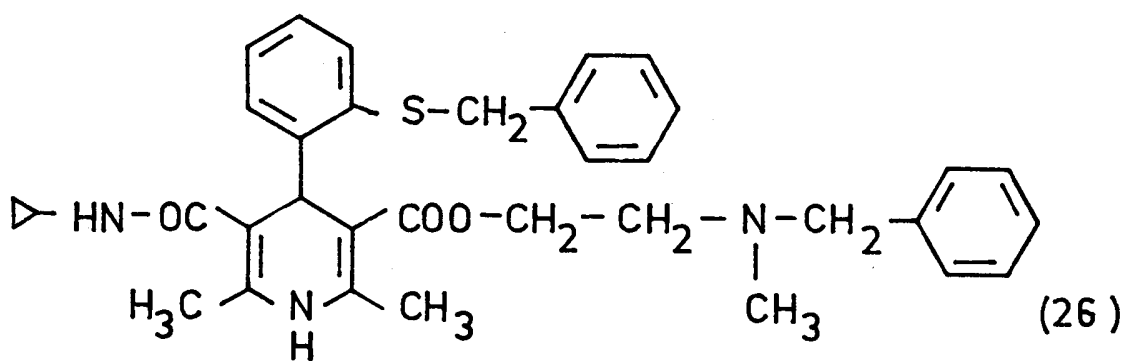
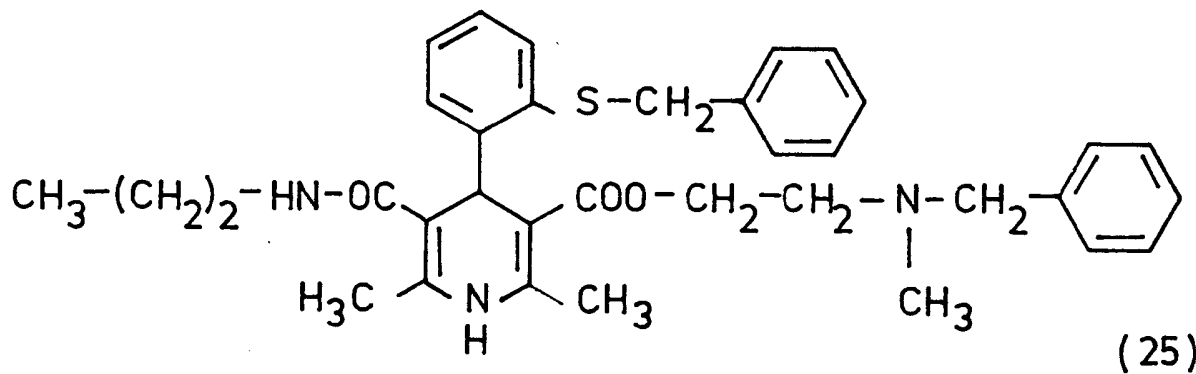


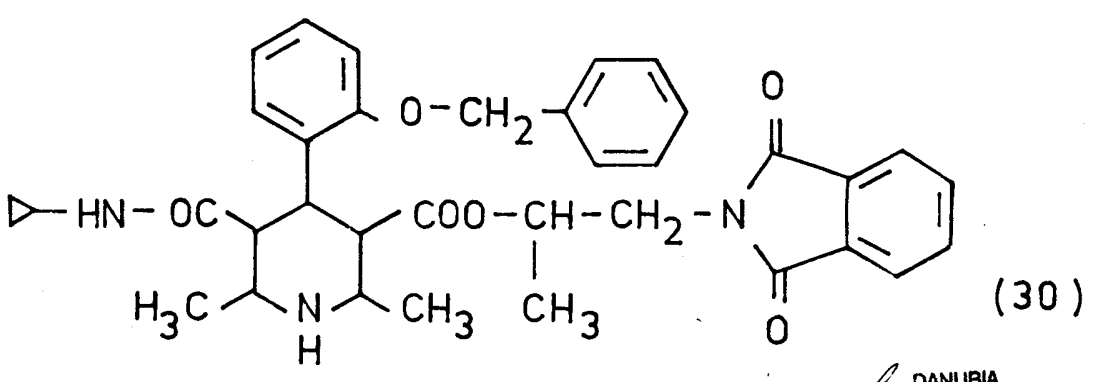
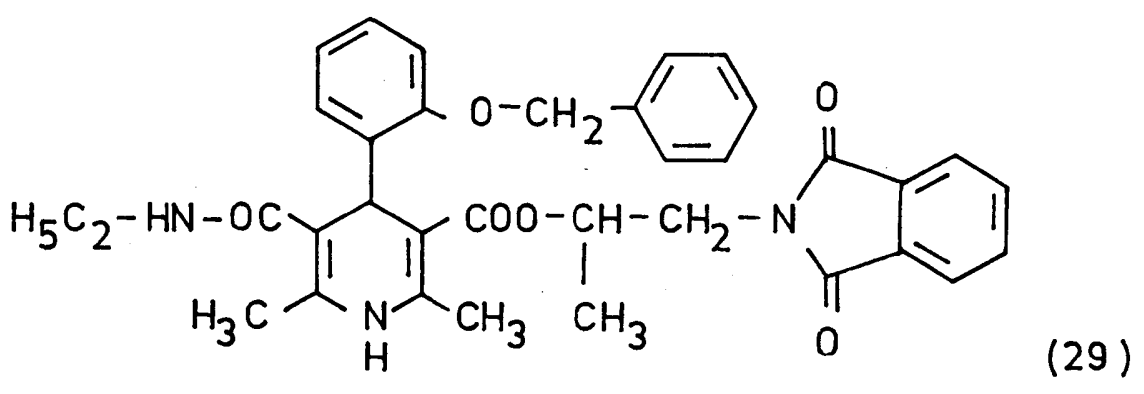
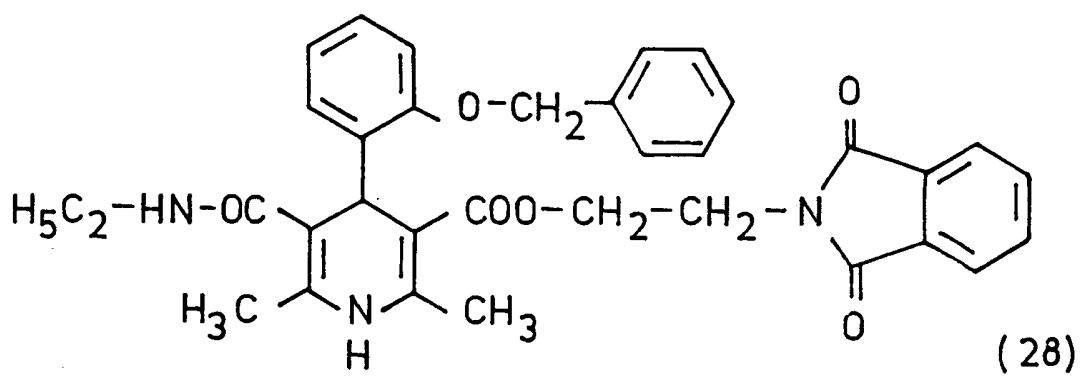
(20)



(21)







DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy koda Kft.
29.

