

①9



**Octroiraad
Nederland**

①1 **194165**

①2 **C OCTROOI**

②1 Aanvraag om octrooi: 8302390

②2 Ingediend: 05.07.1983

⑤1 Int.Cl.⁷
C07D215/22, A61K31/47

③0 Voorrang:
05.07.1982 JP 0117311/82
05.07.1982 JP 0117312/82

④3 Ter inzage gelegd:
01.02.1984 I.E. 1984/03

④4 Openbaargemaakt:
02.04.2001 I.E. 2001/04

④7 Dagtekening:
03.08.2001

④5 Uitgegeven:
01.10.2001 I.E. 2001/10

⑦3 Octrooihouder(s):
**Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. te Tokio, Japan
(JP).**

⑦4 Gemachtigde:
Dr. R. Jorritsma c.s. te 2517 KZ Den Haag.

⑤4 **Carbostyriolderivaten, werkwijzen ter bereiding daarvan en farmaceutische samenstellingen, die deze derivaten bevatten. Derivaten van chinolonyl-2-aminocarbonsuren en farmaceutische preparaten die deze derivaten bevatten.**

Derivaten van chinolonyl-2-aminocarbonsuren en farmaceutische preparaten die deze derivaten bevatten

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe derivaten van chinolonyl-2-aminocarbonsuren die bruikbaar zijn bij de bestrijding van maagzweren, en op farmaceutische preparaten voor de behandeling van maagzweren die deze derivaten als werkzaam bestanddeel bevatten.

Derivaten van chinolonyl-2-aminocarbonsuren zoals 3-chinolonylalaninen zijn bekend uit het Amerikaanse octrooischrift 4.065.572. De aminogroep van deze bekende derivaten is ongesubstitueerd. Van de genoemde derivaten wordt een bloeddrukverlagende werking beschreven. In de Nederlandse octrooiaanvraag 8101099 worden chinolonylalkylpiperidinderivaten beschreven, waarvan een antihistamine-effect en een effect op het centrale zenuwstelsel worden vermeld.

De synthese van 3-chinolonylalanine is bekend uit Chem. Abstr. 78, 72547s, (1973), zonder dat daarbij farmacologische effecten worden genoemd.

In de Japanse octrooiaanvraag met publicatienummer 55-85520 (Chem. Abstr. 94, 20391x (1981)) worden carbostyrilderivaten (chinolonylcarbonylmethylaminen) beschreven die bruikbaar zijn voor de behandeling van maagzweren.

Gevonden is dat bepaalde nieuwe derivaten van chinolonyl-2-aminocarbonsuren werkzaam zijn ter behandeling van maagzweren en superieur zijn ten opzichte van bekende verbindingen die voor dat doel worden gebruikt.

De derivaten volgens de uitvinding voldoen aan formule 1 waarin

R¹ een waterstofatoom, een kleine alkylgroep, een kleine alkenylgroep, een kleine alkynylgroep of een fenyl-kleine-alkylgroep voorstelt,

R² een waterstofatoom, een halogeenatoom, een benzoyloxygroep die halogeenatomen als substituenten kan bevatten, een hydroxylgroep, een kleine alkylgroep of een kleine alkoxygroep voorstelt,

R³ een waterstofatoom, een aminogroep [die als substituent een cycloalkyl-kleine alkylgroep kan bevatten (welke groep als substituent een carboxylgroep of een kleine alkoxy-carbonylgroep aan de cycloalkylring kan bevatten)], een kleine alkoxygroep, een kleine-alkoxy-carbonyl-kleine-alkoxygroep, een benzoyl-kleine-alkoxygroep of een kleine alkanoyloxy-kleine-alkoxygroep voorstelt,

R⁴ een fenyisulfonylgroep, die als substituenten halogeenatomen kan bevatten, of een groep met formule -COR⁵ [waarin R⁵ een kleine alkylgroep (die als substituenten een aminogroep of een fenyl-kleine-alkoxy-carbonylaminogroep kan bevatten), een cycloalkylgroep (die als substituent een amino-kleine-alkylgroep of een fenyl-kleine-alkoxy-carbonylamino-kleine-alkylgroep aan de cycloalkylring kan bevatten), een cycloalkylgroep (die als substituent een amino-kleine-alkylgroep of een fenyl-kleine-alkoxy-carbonylamino-kleine-alkylgroep aan de cycloalkylring kan bevatten), een fenylgroep (die 1 tot 3

substituenten gekozen uit een halogeenatoom, een kleine alkylgroep, een kleine alkoxygroep, een nitrogroep, een aminogroep en een hydroxylgroep aan de fenylring kan bevatten), een fenyl-kleine-alkylgroep (die als substituenten halogeenatomen aan de fenylring kan bevatten) of een onverzadigde heterocyclische 5- of 6-ring met 1 of 2 heteroatomen gekozen uit stikstof-, zuurstof- en zwavelatomen (welke heterocyclische ring kleine alkylgroepen als substituenten kan bevatten) is] voorstelt,

R⁶ een waterstofatoom voorstelt,

A een methyleen-, ethyleen- of ethylideengroep voorstelt,

n 0 of 1 voorstelt,

de koolstof-koolstofbinding aangegeven als $\text{---C---C} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ in de zijketen met formule 50 een enkele of een dubbele koolstof-koolstofbinding betekent, de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het

carbostyrijskelet een enkelvoudige of dubbele binding is, de substitutieplaats van de zijketen met formule 50 de plaats 3, 4, 5, 6 of 8 in het carbostyrijskelet is. Farmacologisch aanvaardbare zouten daarvan zijn inbegrepen.

De derivaten volgens de uitvinding en de zouten daarvan zijn in het bijzonder geschikt voor de behandeling van zweren in het spijsverteringskanaal, zoals zweren in de maag en in de twaalfvingerige darm. Het kan daarbij gaan om de behandeling van chronische zweren, en acute zweren waarbij de derivaten het voordeel hebben dat zij minder toxisch zijn en minder bijwerkingen hebben dan de bekende middelen.

De derivaten volgens de uitvinding hebben eveneens invloed op het verhogen van endogeen prostaglandine E₂, en daardoor zijn zij geschikt voor de behandeling van aandoeningen door het verhogen van het endogene prostaglandine E₂, bijvoorbeeld in het maagslijmvlies. De uitvinding heeft eveneens betrekking op farmaceutische preparaten die de bovengenoemde derivaten tezamen met een farmaceutisch aanvaardbare drager bevatten, en die geschikt zijn voor de behandeling van maagzweren.

In de onderhavige beschrijving wordt met een kleine alkylgroep een onvertakte of vertakte alkylgroep met

1-6 koolstofatomen bedoeld. Evenzo worden onder kleine alkenyl- en alkynylgroepen onvertakte en vertakte groepen met 2 tot 6 koolstofatomen verstaan.

De kleine alkenylgroep die wordt voorgesteld door symbool A is bij voorkeur een onvertakte alkenylgroep met 1-6 koolstofatomen, waarbij de twee in formule 1 aangegeven bindingen zich op hetzelfde koolstof-
5 atoom of op naburige koolstofatomen kunnen bevinden. Bijvoorbeeld is de kleine alkyleengroep methyleen, ethyleen of ethylideen.

Onder een fenyl-klein-alkylgroep wordt verstaan een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen die met een fenylgroep is gesubstitueerd, zoals benzyl, fenethyl, e.d. Een cycloalkylgroep kan 3-8 koolstofatomen bevatten. Onder een kleine alkoxygroep worden onvertakte en vertakte alkoxygroepen met 1-6 koolstof-
10 atomen bedoeld. Onder halogeenatomen worden fluor, chloor, broom en jood verstaan.

Als de in de onderhavige beschrijving vermelde fenyl-klein alkoxy-carbonylaminogroep kan als voorbeeld een fenyl-alkoxy-carbonylaminogroep, waarin het alkoxideel een onvertakte of vertakte alkoxygroep met 1 tot 6 koolstofatomen is, zoals benzyloxycarbonylamino, 2-fenylethoxycarbonylamino,
15 fenylethoxycarbonylamino, 3-fenylpropoxycarbonylamino, 4-fenylbutoxycarbonylamino, 1,1-dimethyl-2-fenylethoxycarbonylamino, 5-fenylpentiloxycarbonylamino, 6-fenylhexiloxycarbonylamino of 2-methyl-3-fenylpropoxycarbonylamino vermeld worden.

Als de in de onderhavige beschrijving vermelde klein alkylgroep (die als substituenten een aminogroep of een fenyl-klein alkoxy-carbonylaminogroep kan bevatten) in het geval dat de alkylgroep geen substituent bevat, kan de hiervoor vermelde klein alkylgroep als voorbeeld vermeld worden, terwijl het in het geval, dat de
20 alkylgroep substituenten bevat, een onvertakte of vertakte alkylgroep met 1 tot 6 koolstofatomen (met een fenyl-alkoxy-carbonylaminogroep, waarin de aminogroep of de alkoxygroep 1 tot 6 koolstofatomen bevat), zoals aminoethyl, 2-aminoethyl, 2- of 3-aminopropyl, 1-methyl-2-aminoethyl, 2-, 3- of 4-aminobutyl, 1,1-dimethyl-2-aminobutyl, 2- of 3-aminopentyl, 4-aminohexyl, benzyloxycarbonylaminomethyl, 2-benzyloxycarbonylaminomethyl, 2-benzyloxycarbonylaminopropyl, 3-benzyloxycarbonylaminopropyl,
25 4-benzyloxycarbonylaminobutyl, 3-benzyloxyaminocarbonylbutyl, 5-benzyloxycarbonylaminopentyl, 6-benzyloxycarbonylaminohexyl, 2-fenylethoxycarbonylaminomethyl, 1-fenylethoxycarbonylaminomethyl, 2-(2-fenylethoxycarbonylamino)ethyl, 3-(1-fenylethoxycarbonylamino)propyl, 2-(3-fenylpropoxy-carbonylamino)ethyl, 4-(4-fenylbutoxycarbonylamino)butyl, 2-(5-fenylpentiloxycarbonylamino)ethyl, 2-(6-fenylhexiloxycarbonylamino)ethyl, 1,1-dimethyl-2-(benzyloxycarbonylamino)ethyl of (1,1-dimethyl-2-
30 fenylethoxycarbonylamino)methyl als voorbeeld vermeld kan worden.

Met betrekking tot de fenylgroep (die 1 tot 3 substituenten gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een klein alkylgroep, een klein alkoxygroep, een nitrogroep, een aminogroep of een hydroxylgroep, aan de fenylring kan bevatten), kan als voorbeeld een fenylgroep (die 1 tot 3 substituenten gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een alkylgroep met 1 tot 6 koolstofatomen, een
35 alkoxygroep met 1 tot 6 koolstofatomen, een nitrogroep, een aminogroep en een hydroxylgroep, aan de fenylring kan bevatten), zoals fenyl, 2-, 3- of 4-chloorfenyl, 2-, 3- of 4-fluorfenyl, 2-, 3- of 4-broomfenyl, 2-, 3- of 4-joodfenyl, 3,5-dichloorfenyl, 2,6-dichloorfenyl, 3,4-dichloorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-dibroomfenyl, 2-, 3- of 4-methylfenyl, 2-, 3- of 4-ethylfenyl, 4-propylfenyl, 3-isopropylfenyl, 2-butylfenyl, 4-hexylfenyl, 3-pentylfenyl, 4-tert.butylfenyl, 3,4-dimethylfenyl, 2,5-dimethylfenyl, 2-, 3- of 4-methoxyfenyl, 2-, 3- of 4-ethoxyfenyl, 3-propoxyfenyl, 4-isopropoxyfenyl, 3-butoxyfenyl, 2-pentoxyfenyl, 4-tert.butoxyfenyl, 4-hexyloxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,4-diethoxyfenyl, 2,5-dimethoxyfenyl, 2-, 3- of 4-nitrofenyl, 2,4-dinitrofenyl, 2-, 3- of 4-aminofenyl, 2,4-diaminofenyl, 3-methyl-4-chloorfenyl, 2-chloor-6-methylfenyl, 2-methoxy-3-chloorfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 3,4,5-trimethylfenyl, 3,4,5-trichloorfenyl, 2-, 3- of 4-hydroxyfenyl, 3,4-dihydroxyfenyl of 2,6-dihydroxyfenyl vermeld worden.

Met betrekking tot de fenyl-klein alkylgroep (die als substituenten halogeenatomen aan de fenylring kan bevatten) zoals vermeld in de onderhavige beschrijving, kan in het geval dat geen substituent aan de fenylring aanwezig is, de bovenvermelde fenyl-klein alkylgroep als voorbeeld vermeld worden, terwijl in het geval dat de fenylring substituenten bevat, een fenyl-alkylgroep (met 1 tot 3 halogeenatomen gesubstitueerd aan de fenylring en de alkylgroep met 1 tot 6 koolstofatomen), zoals 2-, 3- of 4-chloorbenzyl, 2-, 3- of
50 4-fluorbenzyl, 2-, 3- of 4-broombenzyl, 2-, 3- of 4-joodbenzyl, 3,5-dichloorbenzyl, 2,6-dichloorbenzyl, 3,4-dichloorbenzyl, 3,4-difluorbenzyl, 3,5-dibroombenzyl, 3,4,5-trichloorbenzyl, 2-(3-chloorfenyl)ethyl, 2-(3,4-dibroomfenyl)ethyl, 2-(4-joodfenyl)ethyl, 1-(2-broomfenyl)ethyl, 1-(3,5-dichloorfenyl)ethyl, 1-(4-chloorfenyl)ethyl, 3-(2-fluorfenyl)propyl, 3-(3,4,5-trichloorfenyl)propyl, 4-(4-chloorfenyl)butyl, 1,1-dimethyl-2-(3-broomfenyl)ethyl, 5-(2,4-dichloorfenyl)benzyl, 5-(2-joodfenyl)pentyl, 6-(4-fluorfenyl)hexyl, 6-(2,6-
55 dichloorfenyl)hexyl of 2-methyl-3-(4-chloorfenyl)propyl als voorbeeld vermeld kan worden.

Met betrekking tot de cycloalkylgroep (die als substituenten een amino-klein alkylgroep of een fenyl-klein alkoxy-carbonylaminogroep aan de cycloalkylgroep kan bevatten) zoals in de onderhavige

beschrijving vermeld, kan in het geval dat de cycloalkylgroep geen substituent bevat, de bovenvermelde cycloalkylgroep als voorbeeld vermeld worden, terwijl in het geval, dat de cycloalkylgroep substituenten bevat, een gesubstitueerde cycloalkylgroep met 3 tot 8 koolstofatomen in het cycloalkyldeel (met een aminoalkylgroep met 1 tot 6 koolstofatomen in het alkyldeel of een fenyl-klein alkoxygroep met 1 tot 6 koolstofatomen in de alkoxygroep en 1 tot 6 koolstofatomen in de alkylgroep, aan de cycloalkylring), zoals 3-aminoaminocyclopropyl, 3-(2-aminoethyl)cyclobutyl, 4-(1-aminoethyl)cyclopentyl, 2-(3-aminopropyl)cyclohexyl, 3-(4-aminobutyl)cyclohexyl, 4-aminomethylcyclohexyl, 3-(5-aminopentyl)cycloheptyl, 2-benzyloxycarbonylaminoethylcyclopropyl, 3-(2-benzyloxycarbonylaminoethyl)cyclobutyl, 3-(2-benzyloxycarbonylaminoethyl)cyclopentyl, 2-(3-benzyloxycarbonylaminoethyl)cyclopentyl, 3-(4-benzyloxycarbonylaminoethyl)cyclohexyl, 4-(3-benzyloxycarbonylaminoethyl)cyclohexyl, 2-(5-benzyloxycarbonylaminoethyl)cyclohexyl, 3-(6-benzyloxycarbonylaminoethyl)cycloheptyl, 4-(6-benzyloxycarbonylaminoethyl)cycloheptyl, 5-(2-fenylethoxycarbonylaminoethyl)cycloheptyl, 4-(1-fenylethoxycarbonylaminoethyl)cyclooctyl, 2-[2-(2-fenylethoxycarbonylaminoethyl)cyclooctyl], 2-[3-(1-fenylethoxycarbonylaminoethyl)cyclopropyl], 3-[2-(3-fenylpropoxycarbonylaminoethyl)cyclobutyl], 3-[4-(4-fenylbutoxycarbonylaminoethyl)cyclopentyl], 4-[2-(5-fenylpentoxycarbonylaminoethyl)hexyl], 2-[2-(6-fenylhexyloxycarbonylaminoethyl)cyclohexyl], 3-[1,1-dimethyl-2-(benzyloxycarbonylaminoethyl)cyclohexyl], 4-[1,1-dimethyl-2-fenylethoxycarbonyl]cyclohexyl, 2-benzyloxycarbonylmethylcyclooctyl, 4-benzyloxycarbonylmethylcyclohexyl of 3-(6-aminohexyl)cyclooctyl als voorbeeld vermeld kan worden.

Als de in de onderhavige beschrijving vermelde klein alkoxy-carbonyl-groep kan een alkoxy-carbonyl-groep met onvertakte of vertakte keten met 1 tot 6 koolstofatomen in het alkoxideel, zoals methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl of hexyloxycarbonyl vermeld worden.

Als de in de onderhavige beschrijving vermelde amino-klein alkylgroep kan een alkylaminogroep met onvertakte of vertakte keten met 1 tot 6 koolstofatomen in het alkyldeel, zoals aminomethyl, 2-aminoethyl, 1-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl, 1,1-dimethyl-2-aminoethyl, 5-aminopentyl, 6-aminohexyl of 2-methyl-3-aminopropyl als voorbeeld vermeld worden.

Als in de onderhavige beschrijving vermelde aminogroep [die als substituent een cycloalkyl-klein alkylgroep (die als substituenten een carboxylgroep of een klein alkoxy-carbonyl-groep aan de cycloalkylring kan bevatten) kan bevatten] kan als voorbeeld een gesubstitueerde aminogroep [met een cycloalkyl-klein alkylgroep, waarin het alkyldeel een onvertakte of vertakte alkyleengroep met 1 tot 6 koolstofatomen is en het cycloalkyldeel een cycloalkylgroep met 3 tot 8 koolstofatomen is (aan welke alkylgroep als substituent een carboxylgroep of een alkoxy-carbonyl-groep met 1 tot 6 koolstofatomen in het alkoxideel aanwezig kan zijn)] zoals amino, cyclopropylmethylamino, 2-cyclobutylethylamino, 1-cyclopentylethylamino, 3-cyclohexylpropylamino, 4-cycloheptylbutylamino, 5-cyclooctylpentylamino, 6-cyclohexylhexylamino, cyclohexylmethylamino, 2-methyl-3-cyclohexylpropylamino, (2-carboxycyclopropyl)methylamino, 2-(3-carboxycyclobutyl)ethylamino, 1-(3-carboxycyclopentyl)ethylamino, 3-(2-carboxycyclopentyl)propylamino, 4-(3-carboxycyclohexyl)butylamino, 5-(4-carboxycyclohexyl)pentylamino, 6-(2-carboxycyclohexyl)hexylamino, (3-carboxycycloheptyl)methylamino, 2-(4-carboxycycloheptyl)ethylamino, 1-(5-carboxycycloheptyl)ethylamino, 3-(4-carboxycyclooctyl)-propylamino, 4-(2-carboxycyclooctyl)butylamino, (4-carboxycyclohexyl)methylamino, 6-(2-methoxycarbonylcyclopropyl)hexylamino, 5-(3-ethoxycarbonylcyclobutyl)pentylamino, 4-(3-propoxycarbonylcyclopentyl)butylamino, 3-(4-methoxycarbonylcyclohexyl)propylamino, 2-(2-n-butoxycarbonylcyclohexyl)ethylamino, 1-(3-hexyloxycarbonylcyclohexyl)ethylamino, (3-ethoxycarbonylcyclohexyl)methylamino, 2-methyl-3-(2-propoxycarbonylcycloheptyl)propylamino, (5-methoxycarbonylcyclooctyl)methylamino of (4-methoxycarbonylcyclohexyl)methylamino vermeld worden.

Als in de onderhavige uitvinding vermelde klein alkoxy-carbonyl-klein alkoxygroep kan als voorbeeld een alkoxy-carbonylalkoxygroep, waarin de alkoxygroepen onvertakte of vertakte ketens met 1 tot 6 koolstofatomen zijn, zoals methoxycarbonylmethoxy, 2-methoxycarbonylethoxy, 1-methoxycarbonylethoxy, 3-methoxycarbonylpropoxy, 4-methoxycarbonylbutoxy, 1,1-dimethyl-2-methoxycarbonylethoxy, 5-methoxycarbonylpentyloxy, 6-methoxycarbonylhexyloxy, 2-methyl-3-methoxycarbonylpropoxy, ethoxycarbonylmethoxy, 3-ethoxycarbonylpropoxy, 6-ethoxycarbonylhexyloxy, 2-propoxycarbonylethoxy, 4-propoxycarbonylbutoxy, 5-butoxycarbonylpentyloxy, pentyloxycarbonylmethoxy, 1-pentyloxycarbonylethoxy, 1,1-dimethyl-2-hexyloxycarbonylethoxy of 3-hexyloxycarbonylpropoxy vermeld worden.

Als de in de onderhavige beschrijving vermelde benzoyl-klein alkoxygroep kan als voorbeeld een benzoylalkoxygroep, waarin het alkyldeel een onvertakte of vertakte alkoxygroep met 1 tot 6 koolstofatomen is, zoals benzoylmethoxy, 2-benzoylethoxy, 1-benzoylethoxy, 3-benzoylpropoxy, 4-benzoylbutoxy, 1,1-dimethyl-2-benzoylethoxy, 5-benzoylpentyloxy, 6-benzoylhexyloxy of 2-methyl-3-benzoylpropoxy vermeld worden.

Als de in de onderhavige beschrijving vermelde klein alkanoyloxy-klein alkoxygroep kan als voorbeeld een alkanoyloxyalkylgroep, waarin het alkoxideel en onvertakte of vertakte alkoxygroep met 1 tot 6 koolstofatomen is en het alkanoyloxydeel een onvertakte of vertakte alkanoyloxygroep met 1 tot 6 koolstofatomen is, zoals acetyloxymethoxy, 2-acetyloxyethoxy, 1-acetyloxyethoxy, 3-acetyloxypropoxy, 4-acetyloxybutoxy, 1,1-dimethyl-2-acetyloxyethoxy, 5-acetyloxypropyloxy, 6-acetyloxyhexyloxy, 2-methyl-3-acetyloxypropoxy, propionyloxymethoxy, 3-propionyloxypropoxy, 6-propionyloxyhexyloxy, 2-butyryloxyethoxy, 4-butyryloxybutoxy, 5-pentanoyloxypropyloxy, pentanoyloxymethoxy, tert.butylcarbonyloxymethoxy, 2-(tert.butylcarbonyloxy)ethoxy, 1-(tert.butylcarbonyloxy)ethoxy, 3-tert.butylcarbonyloxypropoxy, 4-(tert.butylcarbonyloxy)butoxy, 1,1-dimethyl-2-(tert.butylcarbonyloxy)ethoxy, hexanoyloxymethoxy, 3-hexanoyloxypropoxy of 6-(tert.butylcarbonyloxy)hexyloxy vermeld worden.

Als de in de onderhavige beschrijving vermelde klein alkanoyloxygroep kan als voorbeeld een onvertakte of vertakte alkanoylgroep met 1 tot 6 koolstofatomen zoals formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, tert.butylcarbonyl of hexanoyl vermeld worden.

Als de in de onderhavige beschrijving vermelde fenylsulfonylgroep (die als substituent klein alkylgroepen of halogeenatomen kan bevatten) kan als voorbeeld een fenylsulfonylgroep, (die als substituenten alkylgroepen met 1 tot 6 koolstofatomen of halogeenatomen kan bevatten), zoals fenylsulfonyl, 4-methylfenylsulfonyl, 3-methylfenylsulfonyl, 2-methylfenylsulfonyl, 2-ethylfenylsulfonyl, 3-ethylfenylsulfonyl, 4-ethylfenylsulfonyl, 3-isopropylfenylsulfonyl, 4-hexylfenylsulfonyl, 2-n-butylfenylsulfonyl, 4-pentylfenylsulfonyl, 2-, 3- of 4-chloorfenylsulfonyl, 2-, 3- of 4-broomfenylsulfonyl, 2-, 3- of 4-joodfenylsulfonyl of 2-, 3- of 4-fluorfenylsulfonyl vermeld worden.

Als de in de onderhavige beschrijving vermelde benzoyloxygroep (die halogeenatomen als substituenten kan bevatten) kan als voorbeeld 2-, 3- of 4-chloorbenzoyloxy, 2-, 3- of 4-fluorbenzoyloxy, 2-, 3- of 4-broombenzoyloxy of 2-, 3- of 4-joodbenzoyloxy vermeld worden.

Als het in de onderhavige beschrijving vermelde halogeenatoom kan als voorbeeld een fluoratoom, een chlooratoom, een broomatoom of een joodatoom vermeld worden.

Als onverzadigde heterocyclische 5- of 6-ring met 1 tot 2 heteroatomen gekozen uit de groep bestaande uit een stikstofatoom, een zuurstofatoom en een zwavelatoom (welke heterocyclische ring een klein alkylgroep met 1 tot 6 koolstofatomen als substituent kan bevatten), zoals vermeld in de onderhavige beschrijving, kan als voorbeeld pyridyl, 2-methylpyridyl, 3-ethylpyridyl, 4-butylpyridyl, thiënyl, 2-methylthiënyl, 3-propylthiënyl, pyrimidyl, 2-pentylpyrimidinyl, pyrrolyl, 3-methylpyrrolyl, 1-pyrazinyl, 4-pentyl-1-pyrazinyl, pyrazolylyl, 3-methylpyrazolylyl, 4-ethylpyrazolylyl, imidazolyl, 2-propylimidazolyl, 4-pentylimidazolyl, pyridazinyl, 4-methylpyridazinyl, pyrazinyl, 2-ethylpyrazinyl, oxazolyl, 4-butyloxazolyl, isoxazolyl, 4H-1,4-oxazinyl, thiazolyl, 4-methylthiazolyl, 2-ethylthiazolyl, 5-propylthiazolyl, isothiazolyl, 3-methylisothiazolyl, furyl, 3-methylfuryl, 2-ethylfuryl, 2-methylthianyl, 4-methylthianyl en 4-methylthianyl vermeld worden.

De substitutieplaats van de zijketen met formule 50 is een van de plaatsen 3, 4, 5, 6, 7 of 8 in het carbostyrielskelet.

Nieuwe carbostyrilderivaten van de onderhavige uitvinding omvatten eveneens de optische isomeren ervan.

Nieuwe carbostyrilderivaten van de onderhavige uitvinding kunnen volgens verschillende werkwijzen bereid worden, bijvoorbeeld volgens een reactieproces, zoals aangegeven in het reactieschema met figuur 1, waarin R^1 , R^2 , R^5 , A n en koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrielskelet dezelfde zijn als boven gedefinieerd, $R^{3'}$ een klein-alkylgroep, een klein alkoxy-carbonyl-klein alkylgroep, een benzoyl-klein alkylgroep of een klein alkanoyloxy-klein alkylgroep is, $R^{4'}$ een fenylsulfonylgroep (die als substituenten klein alkylgroepen kan bevatten), een halogeenatoom, een klein alkylgroep of een fenyl-klein alkylgroep (die halogeenatomen als substituenten aan de fenylring kan bevatten) is, R^6 en R^8 elk een klein alkylgroep, zijn, R^7 een klein alkanoylgroep is, $R^{3''}$ een aminogroep [die als substituent een cycloalkyl-klein alkylgroep (die als substituent een carboxylgroep of een klein alkoxy-carbonylgroep aan de cycloalkylring kan bevatten) kan bevatten] is en X een halogeenatoom is.

Derhalve kan het gewenste carbostyrilderivaat bereid worden door hydrolyse van een verbinding met formule 2 en desgewenst kan het verkregen product geacyleerd, gealkyleerd, geamideerd, veresterd of door een combinatie van deze werkwijzen behandeld worden.

De reactie ter bereiding van de verbinding met formule 1a, die een van de gewenste verbindingen van de onderhavige uitvinding is, door hydrolyse van een verbinding met formule 2, kan worden uitgevoerd bij aanwezigheid van een geschikte hydrolyserende katalysator, bijvoorbeeld een waterstofhalogenide, zoals waterstofchloride of waterstofbromide, een anorganisch zuur zoals zwavelzuur of fosforzuur, een anorganische alkalische verbinding, bijvoorbeeld een alkalimetaalhydroxide zoals natriumhydroxide of kaliumhydroxide, een alkalimetaalcarbonaat- of waterstofcarbonaat, zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat of

natriumwaterstofcarbonaat, bij aanwezigheid of afwezigheid van een geschikt oplosmiddel (bijvoorbeeld water of een gemengd oplosmiddel van water met een kleine alcohol zoals methanol of ethanol), bij 50–150°C, bij voorkeur bij 70–100°C, gedurende 3–24 uren.

De verbinding met formule 1a, 1c of 11 kan geacyleerd worden door toepassing van een carbonzuur met formule 3 onder vorming van de overeenkomstige gewenste verbinding met formule 1b, 1d of 1m, welke acylering bereikt kan worden door een gebruikelijke vormingsreactie van de amidebinding uit te voeren. In dit geval kan het carbonzuur met formule 3 een geactiveerd carbonzuur zijn.

De reactie voor de vorming van de amideverbinding kan worden uitgevoerd door reactieomstandigheden voor een gebruikelijke reactie voor de vorming van de amidebinding toe te passen. Bijvoorbeeld (a) een gemengd-zuuranhydridewerkwijze, d.w.z. een werkwijze door reactie van een carbonzuur (3) met een alkylhalogeencarbonzuur onder vorming van een gemengd zuuranhydride, gevolgd door reactie van het gemengd-zuuranhydride met een verbinding 1a, 1c of 11, (b) een geactiveerde esterwerkwijze of een geactiveerde amidewerkwijze, d.w.z. een werkwijze door omzetting van een carbonzuur (3) tot een geactiveerde ester, bijvoorbeeld de p-nitrofenylester, de N-hydroxysuccinimideester of de 1-hydroxybenzotriazool-ester, of tot een geactiveerd amide, bijvoorbeeld benzoxazoline-2-thion, gevolgd door reactie van de geactiveerde ester of het geactiveerde amide met een verbinding met formule 1a, 1c of 11, (c) een carbodiimidewerkwijze, d.w.z. een werkwijze door dehydrocondensatie van een carbonzuur (3) met een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11 bij aanwezigheid van een dehydrateringsmiddel zoals dicyclohexylcarbodiimide of carbonyldiimidazol, (d) een carbonzuurhalogenidewerkwijze, d.w.z. een werkwijze door omzetting van een carbonzuur (3) tot een carbonzuurhalogenide, gevolgd door reactie van dit halogenide met een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11, (e) andere werkwijzen, bijvoorbeeld een werkwijze door omzetting van een carbonzuur (3) tot een carbonzuuranhydride door toepassing van bijvoorbeeld azijnzuuranhydride als dehydrateringsmiddel, gevolgd door reactie van het carbonzuuranhydride met een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11, of een werkwijze door reactie van een ester van een carbonzuur (3) en een kleine alcohol met een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11 onder hoge druk en bij verhoogde temperatuur. Voorts kan een werkwijze, waarbij een carbonzuur wordt geactiveerd met een fosforverbinding, zoals trifenyfosfine of diëthylchlorofosfaat, gevolgd door omzetting van het geactiveerde carbonzuur (3) met een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11 worden toegepast.

Als het alkylhalogeencarbonzuur, dat gebruikt wordt bij de gemengd-zuuranhydridewerkwijze, kan bijvoorbeeld methylchloroformiaat, methylbroomformiaat, ethylchloroformiaat, ethylbroomformiaat of isobutylchloroformiaat vermeld worden. Het gemengd-zuuranhydride wordt bereid volgens een gebruikelijke Schotten-Baumann reactie, het gemengd-zuuranhydride wordt omgezet, zonder afscheiding uit het reactiesysteem, met een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11 onder vorming van een verbinding met de algemene formule 1b, 1d of 1m van de onderhavige uitvinding. De Schotten-Baumann reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij aanwezigheid van een basische verbinding. Als toe te passen basische verbinding kan elke verbinding, die gewoonlijk gebruikt wordt bij de Schotten-Baumann reactie gebruikt worden, bijvoorbeeld een organische base zoals triëthylamine, trimethylamine, pyridine, dimethylaniline, N-methylmorpholine, 4-dimethylaminopyridine, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]nonen-5 (DBN), 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undecen-5 (DBU) of 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octaan (DABCO), een anorganische basische verbinding zoals kaliumcarbonaat, natriumcarbonaat, kaliumwaterstofcarbonaat of natriumwaterstofcarbonaat. De reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van -20 tot 100°C, bij voorkeur bij 0 tot 50°C, en de reactietijd is ongeveer 5 min. tot 10 uren, bij voorkeur 5 min. tot 2 uren. Een reactie van een aldus verkregen gemengd-zuuranhydride met een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11 wordt uitgevoerd bij ongeveer -20 tot 150°C, bij voorkeur bij 10 tot 50°C gedurende ongeveer 5 min. tot 10 uren, bij voorkeur ongeveer 5 min. tot 5 uren. De gemengd-zuuranhydridewerkwijze kan zonder oplosmiddel worden uitgevoerd, maar wordt in het algemeen in een oplosmiddel uitgevoerd. Als bij de reactie toe te passen oplosmiddel kan elk oplosmiddel, dat gewoonlijk gebruikt wordt bij de gemengd-zuuranhydridewerkwijze gebruikt worden, in het bijzonder een gehalogeneerde koolwaterstof zoals dichloormethaan, chloroform of dichloorethaan, een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen, toluen of xyleen, een ether, zoals diëthylether, tetrahydrofuran of dimethoxyethaan, een ester zoals methylacetaat of ethylacetaat, een aprotisch polair oplosmiddel zoals dimethylformamide, dimethylsulfoxide of hexamethylfosforyltriamide.

Bij de uitvoering van de reactie is de verhouding van de hoeveelheid van een carbonzuur (3) tot de hoeveelheid van een alkylhalogeencarbonzuur en tot de hoeveelheid van een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11 niet in het bijzonder beperkt en in het algemeen wordt ten minste een equimolaire hoeveelheid van elk van deze reagentia gebruikt, bij voorkeur kan 1 tot 2 maal de molaire hoeveelheid van

het alkylhalogeencarbonzuur en van een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11 kan ten opzichte van het carbonzuur (3) gebruikt worden.

5 Bij de uitvoering van de bovenvermelde werkwijze (b), een geactiveerde esterwerkwijze of een geactiveerde amidewerkwijze, bijvoorbeeld bij toepassing van benzoxazoline-2-thionamide, kan de reactie worden uitgevoerd in een geschikt inert oplosmiddel, dat geen enkel nadelig effect heeft op de reactie, zoals een oplosmiddel, soortgelijk aan dat gebruikt bij de bovenvermelde gemengd-zuuranhydridewerkwijze of een ander oplosmiddel zoals 1-methyl-2-pyrrolidon bij een temperatuur van 0 tot 150°C, bij voorkeur bij een temperatuur van 10 tot 100°C, gedurende 0,5 tot 75 uren. Met betrekking tot de verhouding van de hoeveelheid van een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11 tot de hoeveelheid benzoxazoline-2-
10 thionamide is deze verhouding in het algemeen ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur wordt een equimolaire tot twee maal de molaire hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de eerstgenoemde gebruikt. Bij toepassing van de N-hydroxysuccinimide-ester kan een geschikte basische verbinding, bijvoorbeeld een basische verbinding, die gebruikt kan worden bij de bovenvermelde carbonzuurhalogenidewerkwijze (d) eveneens gebruikt worden om de reactie doelmatig te doen verlopen.

15 Bij de uitvoering van de bovenvermelde werkwijze (d), een carbonzuurhalogenidewerkwijze, wordt een carbonzuur (3) omgezet met een halogeneringsmiddel onder vorming van een carbonzuurhalogenide, vervolgens wordt dit carbonzuurhalogenide omgezet met een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11, welk carbonzuurhalogenide met of zonder afscheiding uit het reactiesysteem gebruikt kan worden. De reactie van het carbonzuurhalogenide met een verbinding met de algemene formule 1a, 1c of 11 kan
20 worden uitgevoerd bij aanwezigheid van een dehydrohalogeneringsmiddel in een oplosmiddel. Als dehydrohalogeneringsmiddel kan een gewone basische verbinding gebruikt worden, dus anders dan een basische verbinding, die gebruikt wordt bij de Schotten-Baumann reactie, bijvoorbeeld kan natriumhydroxide, kaliumhydroxide, natriumhydride, kaliumhydride, zilvercarbonaat, een alkalimetaalalkanolaat zoals natrium-methanolaat of natriumethanolaat, gebruikt worden. Een overmaat van de verbinding met formule 1a, 1c of
25 11 kan eveneens als dehydrohalogeneringsmiddel gebruikt worden. Als oplosmiddel, anders dan het oplosmiddel, dat gebruikt wordt bij de bovenvermelde Schotten-Baumann reactie kan als voorbeeld water, een alcohol zoals methanol, ethanol, propanol, butanol, 3-methoxy-1-butanol, ethylcellosolve of methylcellosolve, pyridine, aceton of acetonitril of een gemengd oplosmiddel bestaande uit twee of meer van de bovenvermelde oplosmiddelen vermeld worden. De verhouding van de hoeveelheid van de verbinding met
30 formule 1a, 1c of 11 tot de hoeveelheid van het carbonzuurhalogenide is niet in het bijzonder beperkt en kan uit een ruim traject gekozen worden en in het algemeen kan ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur een equimolaire tot twee maal de molaire hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de eerstgenoemde gebruikt worden. De reactietemperatuur is in het algemeen -30 tot 180°C, bij voorkeur ongeveer 0 tot 150°C en in het algemeen is de reactie in ongeveer 5 min. tot 30 uren voltooid.

35 Het carbonzuurhalogenide wordt bereid door reactie van een carbonzuur (3) met een halogeneringsmiddel bij aanwezigheid of afwezigheid van een oplosmiddel. Als oplosmiddel kan elk oplosmiddel, dat geen nadelig effect heeft op de reactie, gebruikt worden, bijvoorbeeld een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen, toluen of xyleen, een gehalogeneerde koolwaterstof zoals chloroform, dichloormethaan of koolstoftetrachloride, een ether, zoals dioxaan, tetrahydrofuran of diëthylether of een aprotisch polair
40 oplosmiddel zoals dimethylformamide of dimethylsulfoxide. Als halogeneringsmiddel kan een gebruikelijk halogeneringsmiddel, dat in staat is de hydroxylgroep van het carbonzuur om te zetten, gebruikt worden, bijvoorbeeld thionylchloride, fosforoxychloride, fosforoxybromide, fosforpentachloride of fosforpentabromide. De verhouding van de hoeveelheid van het carbonzuur (3) tot de hoeveelheid halogeneringsmiddel is niet in het bijzonder beperkt en kan uit een ruim traject gekozen worden, in het geval dat de reactie bij afwezigheid
45 van een oplosmiddel wordt uitgevoerd, wordt de laatstgenoemde in een grote overmaat ten opzichte van de eerstgenoemde gebruikt, terwijl bij aanwezigheid van een oplosmiddel de laatstgenoemde in ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur 2 tot 4 maal de molaire hoeveelheid, ten opzichte van de eerstgenoemde gebruikt wordt. De reactietemperatuur en de reactietijd zijn niet in het bijzonder beperkt en in het algemeen wordt de reactie uitgevoerd bij ongeveer kamertemperatuur tot 100°C, bij voorkeur 50 tot 80°C,
50 gedurende 30 min. tot 6 uren.

De bovenvermelde werkwijze, waarbij een carbonzuur (3) geactiveerd wordt met een fosforverbinding, zoals trifenylfosfine of diëthylchlorofosfaat, en vervolgens het geactiveerde carbonzuur (3) met een verbinding met formule 1a, 1c of 11 wordt omgezet, wordt in een geschikt oplosmiddel uitgevoerd. Als oplosmiddel kan elk oplosmiddel, dat geen nadelig effect heeft op de reactie gebruikt worden, en in het bijzonder kan als
55 voorbeeld een gehalogeneerde koolwaterstof zoals dichloormethaan, chloroform of dichloorethaan, een aromatische koolwaterstof zoals benzeen, toluen of xyleen, een ether zoals diëthylether, tetrahydrofuran of dimethoxyethaan, een ester zoals methylacetaat of ethylacetaat, een aprotisch polair oplosmiddel zoals

dimethylformamide, dimethylsulfoxide of hexamethylfosforyltriamide vermeld worden.

Bij deze reactie kan de verbinding met formule 1, 1c of 11 als zodanig fungeren als basische verbinding en kan de reactie bij voorkeur worden uitgevoerd wanneer de verbinding met de formule 1a, 1c of 11 in een overmaat gebruikt wordt. Indien noodzakelijk kan een andere basische verbinding, bijvoorbeeld een
5 organische basische verbinding zoals triëthylamine, trimethylamine, pyridine, dimethylaniline, N-methylmorpholine, 4-dimethylaminopyridine, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]nonen-5 (DBN), 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undecen-5 (DBU) of 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octaan (DABCO), een organische basische verbinding zoals kaliumcarbonaat, natriumcarbonaat, kaliumwaterstofcarbonaat of natriumwaterstofcarbonaat gebruikt worden. De reactie kan worden uitgevoerd bij ongeveer 0 tot 150°C, bij voorkeur ongeveer 0 tot
10 100°C en gedurende 1 tot 30 uren. De verhouding van de hoeveelheid van een verbinding met formule 1a, 1c of 11 tot de hoeveelheid van de fosforverbinding en een carbonzuur met formule 3 bedraagt in het algemeen ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur 1 tot 3 maal de molaire hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de eerstgenoemde.

Bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 1 kan een verbinding met formule 1a of 1b veresterd
15 worden met een alcohol 4 onder vorming van de overeenkomstige beoogde verbinding met formule 1c of 1d.

Deze veresteringsreactie kan onder reactieomstandigheden worden uitgevoerd, die soortgelijk zijn aan die van een gebruikelijke veresteringsreactie, bijvoorbeeld (1) door dehydrocondensatie bij aanwezigheid van een dehydreringsmiddel in een oplossing of (2) door reactie bij aanwezigheid van een zure of
20 basische katalysator in een geschikt oplosmiddel. Als bij werkwijze (1) gebruikt oplosmiddel kan als voorbeeld een gehalogeneerde koolwaterstof zoals dichloormethaan, chloroform of dichloorethaan, een aromatische koolwaterstof zoals benzeen, toluen of xyleen, een ether zoals diëthylether, tetrahydrofuran of dimethoxyethaan, een aprotisch polair oplosmiddel zoals dimethylformamide, dimethylsulfoxide of hexamethylfuryltriamide vermeld worden.

Als dehydreringsmiddel kan als voorbeeld dicyclohexylcarbodiimide of carbonyldiimidazol vermeld
25 worden. De verhouding van de gebruikte hoeveelheid van een verbinding met formule 1a of 1b ten opzichte van de hoeveelheid van een alcohol met formule 4 kan ten minste een equimolaire hoeveelheid zijn, bij voorkeur een equimolaire tot 1,5 maal de molaire hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de eerstgenoemde. De verhouding van de gebruikte hoeveelheid dehydreringsmiddel ten opzichte van de
30 hoeveelheid van een verbinding met formule 1a of 1b is ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur een equimolaire tot 1,5 maal de molaire hoeveelheid van de eerstgenoemde ten opzichte van de laatstgenoemde. De reactietemperatuur ligt in het algemeen van kamertemperatuur tot 150°C, bij voorkeur van 50 tot 100°C en de reactie is in het algemeen in 1 tot 10 uren voltooid. Als bij de methode (2) gebruikte
35 zure katalysator kan als voorbeeld een anorganisch zuur, zoals waterstofchloridegas, geconcentreerd zwavelzuur, een fosforzuur, een polyfosforzuur, boortrifluoride of perchloorzuur, een anorganisch zuur, zoals trifluorazijnzuur, trifluormethaansulfonzuur, naftaleensulfonzuur, p-tolueensulfonzuur, benzeensulfonzuur of ethaansulfonzuur, een zuuranhydride zoals trichloormethaansulfonzuuranhydride of trifluormethaansulfonzuuranhydride, thionylchloride of acetondimethylacetaal vermeld worden. Voorts kan een zure ionenuitwisselende hars eveneens als katalysator bij de onderhavige uitvinding gebruikt worden. Als basische katalysator
40 kan elke basische katalysator, die in de techniek bekend is, gebruikt worden, bijvoorbeeld een anorganische basische verbinding zoals natriumhydroxide, kaliumhydroxide, natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat, kaliumwaterstofcarbonaat of zilvercarbonaat, een alkanolaat zoals natriummethanolaat of natriumethanolaat. Deze reactie kan bij afwezigheid of aanwezigheid van een oplosmiddel worden uitgevoerd. Als bij de reactie toe te passen oplosmiddel kan elk oplosmiddel, dat bij een gebruikelijke
45 veresteringsreactie gebruikt wordt, doelmatig toegepast worden, in het bijzonder kan als voorbeeld een aromatische koolwaterstof zoals benzeen, toluen of xyleen, een gehalogeneerde koolwaterstof zoals dichloormethaan, dichloorethaan, chloroform of koolstoftetrachloride en ethers zoals diëthylether, tetrahydrofuran, dioxaan of ethyleenglycolmonoëthylether vermeld worden. Voorts kan de reactie doelmatig worden
50 uitgevoerd door toepassing van een drogend middel zoals watervrij calciumchloride, watervrij kopersulfaat, watervrij calciumsulfaat of fosforpentoxide. De verhouding van de hoeveelheid van een verbinding met formule 1a of 1b ten opzichte van de hoeveelheid van een alcohol 4 is niet in het bijzonder beperkt en kan uit een ruim traject gekozen worden, in het geval dat bij afwezigheid van een oplosmiddel wordt te werk
gegaan wordt een alcohol 4 in een grote overmaat gebruikt, terwijl bij aanwezigheid van een oplosmiddel een equimolaire tot 5 maal de molaire hoeveelheid, bij voorkeur een equimolaire tot 2 maal de molaire
55 hoeveelheid van de alcohol 4 ten opzichte van de hoeveelheid van de verbinding met formule 1a of 1b gebruikt wordt. De reactietemperatuur is niet in het bijzonder beperkt en ligt in het algemeen van -20 tot 200°C, bij voorkeur van 0 tot 150°C, en de reactie is in het algemeen in 21 uren voltooid.

Bij de werkwijze volgens figuur 1 kan een verbinding met formule 1a bereid worden door een verbinding met formule 1b, 1c, 1d, 1n, 11 of 1m te hydrolyseren onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die voor het hydrolyseren van een verbinding met formule 2. De reactie voor de vorming van de amidebinding van een verbinding met formule 1a of 1b kan worden uitgevoerd onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die bij de reactie voor de vorming van de amidebinding van een verbinding met formule 1a, 1c of 11.

5 De reactie van een verbinding met formule 1a, 11 of 1c met een verbinding met formule 5 wordt voltooid bij afwezigheid van een oplosmiddel of in het algemeen bij aanwezigheid van een inert oplosmiddel, in het algemeen onder een temperatuur van kamertemperatuur tot 200°C, bij voorkeur van kamertemperatuur tot 120°C, gedurende enkele uren tot 24 uren. Als inert oplosmiddel kan een ether zoals dioxaan, tetrahydrofuran of ethyleenglycoldimethylether, een aromatische koolwaterstof zoals benzeen, toluen of xyleen, een alcohol met een klein aantal koolstofatomen zoals methanol, ethanol of isopropanol, een polair oplosmiddel zoals dimethylformamide, dimethylsulfoxide, hexamethylfosforyltriamide, aceton of acetonitril gebruikt worden. De reactie kan doelmatig worden uitgevoerd door toepassing van een basische verbinding als zuurbindend middel. Als basische verbinding kan bijvoorbeeld kaliumcarbonaat, natriumcarbonaat, 10 natriumhydroxide, natriumwaterstofcarbonaat, natriumamide, natriumhydride, een tertiair amine zoals triëthylamine, tripropylamine, pyridine of chinoline vermeld worden. Voorts kan de reactie indien noodzakelijk worden uitgevoerd onder toevoeging van een alkalimetaaljodide zoals kaliumjodide of natriumjodide of hexamethylfosfortriamide als reactieversneller. De verhouding van de hoeveelheid van een verbinding met formule 1a, 11 of 1c ten opzichte van de hoeveelheid van een verbinding met formule 5 is niet in het 20 bijzonder beperkt en kan uit een ruim traject gekozen worden, in het algemeen wordt een equimolaire hoeveelheid tot een overmaat, bij voorkeur een equimolaire tot 5 maal de hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de eerstgenoemde gebruikt.

Onder reactieomstandigheden, die soortgelijk zijn aan die, die zijn toegepast bij de reactie van de verbinding 1a, 1c of 11 met verbinding 5, kan de bovenvermelde verbinding 1o, 1p of 1q gesulfoneerd 25 worden onder vorming van een verbinding, die wordt voorgesteld door de algemene formule 1r, waarin R¹, R², R³, R⁴, A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde zijn zoals boven gedefinieerd en R^o een fenylsulfonylgroep is, die als substituent laag alkylgroepen of halogeenatomen kan bevatten.

Voorts kunnen onder de verbindingen met de algemene formule 1, verbindingen met een fenylsulfonylgroep, die als substituenten laag alkylgroepen of halogeenatomen kunnen bevatten, als R⁴ worden omgezet 30 tot een verbinding met de algemene formule 1s, waarin R¹, R², R³, R⁵, R^o, A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde zijn zoals boven gedefinieerd, volgens een werkwijze onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die, die zijn toegepast bij de acylering van de verbinding 1a met de verbinding 3.

35 De aldus bereide verbinding 1r kan worden omgezet tot de verbinding 1o door behandeling in water, een alcohol met een klein aantal koolstofatomen zoals methanol, ethanol of isopropanol, of meteen gemengd oplosmiddel, bestaande uit water en een kleine alcohol, bij aanwezigheid van een anorganisch zuur, zoals zwavelzuur, waterstofchloride of waterstofbromide, bij kamertemperatuur tot 150°C, bij voorkeur bij 60 tot 120°C, gedurende ongeveer 30 min. tot 15 uren.

40 De verbinding volgens de uitvinding kan ook bereid worden volgens werkwijzen, zoals aangegeven in het reactieschema met figuur 2, waarin R¹, R², R³, R⁵, R^o, R⁴, X, A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde zijn zoals boven gedefinieerd.

Derhalve wordt een verbinding met formule 6 omgezet met een verbinding met formule 7, vervolgens wordt het gevormde tussenproduct gehydrolyseerd, daarna wordt het verkregen product gehydrolyseerd, 45 geacyleerd, veresterd of behandeld volgens een werkwijze van een combinatie van deze reacties onder vorming van het gewenste carbonylderivaat.

De reactie van een verbinding met formule 7 kan bij aanwezigheid van een basische verbinding in een geschikt oplosmiddel worden uitgevoerd. Als bij de reactie gebruikte basische verbinding kan als voorbeeld een organisch amine zoals triëthylamine, trimethylamine, pyridine, piperidine, N-methylmorpholine of 50 4-dimethylaminopyridine, een anorganische basische verbinding zoals kaliumhydroxide, natriumhydroxide, natriumhydride, natriumamide, natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat of kaliumwaterstofcarbonaat, een alkalimetaalzout van een alifatisch vetzuur zoals natriumacetaat, kaliumacetaat of natriumpropionaat, een alkalimetaalalkanolaat zoals natriummethanolaat of natriumethanolaat vermeld worden.

55 Als oplosmiddel, dat bij de reactie wordt gebruikt, kan als voorbeeld een alcohol zoals methanol, ethanol of isopropanol, een koolwaterstof zoals hexaan of cyclohexaan, een ether zoals diëthyleenglycoldimethylether, dioxaan, tetrahydrofuran of diëthylether, een ester zoals ethylacetaat of methylacetaat, een aromati-

sche koolwaterstof zoals benzeen, toluen of xyleen, alsmede water, azijnzuur, azijnzuuranhydride en pyridine vermeld worden.

De verhouding van de hoeveelheid van een verbinding met formule 6 tot de hoeveelheid van een verbinding met formule 7 is ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur een equimolaire tot 2 maal de molaire hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de eerstgenoemde. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij 50 tot 200°C, bij voorkeur 80 tot 150°C gedurende ongeveer 30 min. tot 5 uren.

Door reactie van een verbinding met formule 6 met de verbinding met formule 7 wordt een tussenproduct met formule 51 verkregen, waarin R¹, R², R⁵, A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde zijn zoals boven gedefinieerd. Dit tussenproduct kan gemakkelijk gehydrolyseerd worden, bijvoorbeeld door verhitten onder terugvloeiing in water-aceton onder vorming van een verbinding met formule 1b'. De aldus verkregen verbinding met formule 1b' kan gemakkelijk worden omgezet tot een verbinding met formule 1a' onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die bij de hydrolyse van een verbinding met formule 2 bij de hiervoor vermelde werkwijze volgens figuur 1.

Voorts kan een verbinding met formule 1b' of 1a' ook veresterd worden volgens een werkwijze, die soortgelijk is aan die beschreven bij de veresteringsreactie bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 1, onder toepassing van een verbinding met formule 4 ter bereiding van de overeenkomstige verbinding met formule 1b' resp. 1c'. Voorts kan een verbinding met formule 1a', 1c' of 11' geacyleerd worden volgens een werkwijze, die soortgelijk is aan die beschreven bij de acyleringsreactie bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 1, onder toepassing van een verbinding met formule 3 ter bereiding van de overeenkomstige verbinding met formule 1b', 1d' resp. 1m'.

Een verbinding met formule 1b' of 1a' kan behandeld worden volgens een soortgelijke werkwijze, zoals beschreven bij de amidierungsreactie bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 1 onder vorming van een verbinding met formule 11' resp. 1n'.

De reactie van een verbinding met formule 1a', 11' of 1c' met een verbinding met formule 5 kan worden uitgevoerd onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die beschreven bij de reactie van een verbinding met formule 1a, 11 of 1c met een verbinding met formule 5 bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 1.

Voorts kan een verbinding met formule 1c', 1d', 11', 1m' of 1n' gemakkelijk gehydrolyseerd worden onder vorming van een verbinding met formule 1a' volgens een werkwijze onder soortgelijke omstandigheden als toegepast bij de hydrolysereactie van een verbinding met formule 2 volgens de werkwijze van figuur 1.

De verbinding met de algemene formule 1o', 1p' of 1q' kan worden omgezet tot een verbinding met de algemene formule 1r', waarin R¹, R², R³, R⁴, R^o, A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde zijn zoals hierboven gedefinieerd, door sulfoneren onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de reactie van 1a', 1c' of 11' met een verbinding met formule 5.

Onder de verbindingen met de algemene formule 1 kunnen verbindingen met een fenylsulfonylgroep, die als substituenten klein alkylgroepen of halogeenatomen kunnen bevatten, waarin bovendien de koolstof-koolstofbinding van $-\text{CH}=\text{C} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ in de zijketen met formule 50 een dubbele binding is, worden omgezet tot een verbinding met de algemene formule 1s', waarin R¹, R², R³, R⁵, R^o, A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde zijn zoals boven gedefinieerd, door acylering onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de reactie van een verbinding met de algemene formule 1a met een verbinding met formule 3.

De verbinding met formule 1r' kan worden omgezet tot een verbinding met formule 1o' onder reactieomstandigheden, die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de reactie van de verbinding met de algemene formule 1r.

Onder de verbindingen van de uitvinding kunnen de verbindingen met een enkelvoudige binding in de koolstof-koolstofbinding van $-\text{CH}=\text{C} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ in de zijketen met formule $-\text{CH}=\text{C} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \begin{matrix} \text{COR}_3 \\ \text{NHR} \end{matrix}$ bereid worden door reductie van een overeenkomstige verbinding, waarin de koolstof-koolstofbinding een dubbele binding is, zoals blijkt uit de reactievergelijking met figuur 3, waarin R^o, R¹, R², R³, R⁴, A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde zijn zoals boven gedefinieerd.

De reductiereactie wordt in het algemeen uitgevoerd door katalytische reductie bij aanwezigheid van een geschikte reducerende katalysator. Als toe te passen katalysator worden gewoonlijk katalytisch reducerende katalysatoren gebruikt, bijvoorbeeld platina, platina-oxide, palladiumzwart, palladium op kool of Raney-nikkel. De hoeveelheid gebruikte katalysator ligt in het algemeen in het traject van ongeveer 0,2 tot 0,5 maal het gewicht betrokken op de hoeveelheid van een verbinding 1'. De katalytische reductie wordt in een oplosmiddel uitgevoerd, bijvoorbeeld water, methanol, ethanol, isopropanol, tetrahydrofuran of diëthylether,

onder een waterstofgasdruk van 98 tot 9800 kPa, bij voorkeur 98 tot 300 kPa, bij -30°C tot het kookpunt van het oplosmiddel, bij voorkeur bij 0°C tot ongeveer kamertemperatuur onder goed roeren.

Voorts kan een verbinding van de onderhavige uitvinding worden omgezet tot een andere verbinding van de onderhavige uitvinding volgens werkwijzen, die zijn voorgesteld in de reactievergelijkingen met figuren 4 tot 6.

In de reactievergelijking met figuur 4 zijn R^0 , R^1 , R^3 , R^4 , A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde zoals hiervoor gedefinieerd en is $R^{2'}$ een alkoxygroep met een klein aantal koolstofatomen. De reactie voor het verkrijgen van een verbinding met formule 1f uit een verbinding met formule 1e wordt uitgevoerd door een verbinding met formule 1 in een oplossing van waterstofbromide bij 50 tot 150°C gedurende 5 tot 10 uren te behandelen.

In de reactievergelijking met figuur 5 zijn R^0 , R^2 , R^3 , R^4 , A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde zoals hiervoor gedefinieerd en is $R^{1'}$ een klein alkylgroep, een klein alkenylgroep, een klein alkynylgroep of een fenyl-klein alkylgroep. De alkyleringsreactie van een verbinding met formule 1g wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een basische verbinding zoals natriumhydride, kaliumhydride, kaliummetaal, natriummetaal, natriumamide, kaliumamide, natriumhydroxide, kaliumhydroxide, natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat of kaliumwaterstofcarbonaat in een geschikt oplosmiddel. Als toe te passen oplosmiddel kunnen als voorbeeld een ether zoals dioxaan, tetrahydrofuran, diëthylether of diëthyleenglycoldimethylether, een aromatische koolwaterstof zoals benzeen, toluen, xyleen of chloorbenzeen, een polair oplosmiddel zoals dimethylformamide, dimethylsulfoxide, hexamethylfosforyltriamide of ammoniakwater of een mengsel van deze oplosmiddelen vermeld worden.

Als alkyleringsmiddel kunnen een gehalogeneerde alkyl met formule $R^{1'-X}$ (waarin $R^{1'}$ zoals hiervoor gedefinieerd is en X een halogeenatoom is), een dialkylsulfaat zoals dimethylsulfaat of diëthylsulfaat, een tolueensulfonaat zoals benzyl p-tolueensulfonaat of methyl p-tolueensulfonaat vermeld worden. De verhouding van de hoeveelheid van de alkyleringsmiddel tot de hoeveelheid van een verbinding met formule 1g is niet in het bijzonder beperkt en in het algemeen wordt ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur een equimolaire tot 2 maal de molaire hoeveelheid van de eerstgenoemde ten opzichte van de laatstgenoemde gebruikt. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij ongeveer 0 tot 70°C, bij voorkeur bij 0°C tot kamertemperatuur, en is in het algemeen in 30 min. tot 12 uren voltooid.

In de reactievergelijking met figuur 6 zijn R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A en n zoals hiervoor gedefinieerd.

De dehydrogenering van een verbinding met formule 1i onder vorming van een verbinding 1k wordt in een geschikt oplosmiddel bij aanwezigheid van een dehydrogeneringsmiddel uitgevoerd. Voorbeelden van een dehydrogeneringsmiddel zijn een benzochinon zoals 2,3-dichloor-5,6-dicyaanbenzochinon of 2,3,5,6-tetrachloorbenzochinon (de gebruikelijke naam is Chloranil), een halogeneringsmiddel zoals N-broomsuccinimide, N-chloorsuccinimide of broom, een dehydrogeneringskatalysator zoals seleniumdioxide, palladium-kool, palladiumzwart, palladiumoxide of Raney-nikkel. De verhouding van de gebruikte hoeveelheid dehydrogeneringsmiddel is niet in het bijzonder beperkt, in het geval van het halogeneringsmiddel wordt 1 tot 5 maal de molaire hoeveelheid, bij voorkeur 1 tot 2 maal de molaire hoeveelheid van het halogeneringsmiddel ten opzichte van verbinding 1i gebruikt, in het geval van de dehydrogeneringskatalysator wordt in het algemeen bij voorkeur een overmaat daarvan gebruikt, in het geval van andere typen dehydrogeneringsmiddel wordt in het algemeen een equimolaire hoeveelheid tot een overmaat daarvan gebruikt. Als oplosmiddel kunnen als voorbeeld een ether zoals dioxaan, tetrahydrofuran, methoxyethanol of dimethoxyethaan, een aromatische koolwaterstof zoals benzeen, toluen, xyleen of cumeen, een gehalogeneerde koolwaterstof zoals dichloorethaan, dichloormethaan, chloroform of koolstoftetrachloride, een alcohol zoals butanol, amylalcohol of hexanol, een polair protisch oplosmiddel zoals azijnzuur, een aprotisch polair oplosmiddel zoals dimethylformamide, dimethylsulfoxide of hexamethylfosforyltriamide vermeld worden. De reactie wordt in het algemeen bij kamertemperatuur tot 300°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur tot 200°C uitgevoerd en de reactie is in ongeveer 1 tot 40 uren voltooid.

Voorts wordt de reductie van de verbinding met formule 1k ter bereiding van een verbinding met formule 1i uitgevoerd onder omstandigheden van een gebruikelijke katalytische reductie in een geschikt oplosmiddel bij aanwezigheid van een metaalkatalysator. Voorbeelden van katalysatoren zijn metaalkatalysatoren zoals palladium, palladium-kool, platina en Raney-nikkel. Voorbeelden van oplosmiddelen zijn water, methanol, ethanol, isopropanol, dioxaan, tetrahydrofuran, hexaan, cyclohexaan, ethylacetaat en een mengsel van deze oplosmiddelen.

De katalytische reductie kan onder een normale waterstofdruk of onder druk, gewoonlijk onder een normale waterstofdruk tot 2000 kPa, bij voorkeur onder een normale waterstofdruk tot 1000 kPa, bij 0 tot 150°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur tot 100°C, worden uitgevoerd.

Onder de verbindingen met de algemene formule 1 kunnen die met een hydroxylgroep als symbool R^2 ook bereid worden door dealkylering van een verbinding, waarin R^2 een klein alkoxygroep is, met een water bevattende oplossing van waterstofbromide onder verwarming. Voorts kunnen de verbindingen met de algemene formule 1 met een hydroxylgroep als het symbool R^2 ook bereid worden door hydrolyse van een
5 verbinding met de algemene formule 1, waarin R^2 een benzyloxygroep is (die als substituent halogeenatomen kan bevatten). De hydrolyse kan in een geschikt oplosmiddel bij aanwezigheid van een zure of basische verbinding worden uitgevoerd. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen zijn water, een alcohol met een klein aantal koolstofatomen zoals methanol, ethanol of isopropanol, een ether zoals dioxaan of tetrahydrofuran of een mengsel van deze oplosmiddelen. Tot voorbeelden van zuren behoren anorganische
10 zuren zoals waterstofchloride, waterstofbromide of zwavelzuur. Tot basische verbindingen behoren metaalhydroxiden zoals natriumhydroxide, kaliumhydroxide of calciumhydroxide. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij kamertemperatuur tot 150°C , bij voorkeur bij 80 tot 120°C en is in het algemeen in 1 tot 15 uren voltooid.

Onder de verbindingen met de algemene formule 1 kunnen die met een klein alkoxygroep als het
15 symbool R^2 bereid worden door alkylering van een overeenkomstige verbinding met een hydroxylgroep als het symbool R^2 . Voorbeelden van alkyleringsmiddelen, die bij de alkyleringsreactie gebruikt worden, zijn klein alkylhalogeniden, zoals methyljodide, ethylchloride en tert.butylbromide, dimethylsulfaat en diëthylsulfaat. Voorts kunnen eveneens andere type alkyleringsmiddelen zoals diazomethaan gebruikt worden.

De reactie wordt uitgevoerd in een inert oplosmiddel, bijvoorbeeld een keton zoals aceton of methylethyl-
20 keton, een ether zoals diëthylether of dioxaan, een aromatische koolwaterstof zoals benzeen, toluen of xyleen, water, pyridine, dimethylformamide, dimethylsulfoxide of hexamethylfosforyltriamide.

De alkylering kan eveneens worden uitgevoerd onder toepassing van de basische verbinding, die bij de volgende acyleringsreactie gebruikt wordt. Voorts kan de alkylering worden uitgevoerd onder toepassing van
25 zilveroxide als katalysator. De reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur, die varieert van 0°C tot het kookpunt van het gebruikte oplosmiddel. De verhouding van de hoeveelheid van het alkyleringsmiddel tot de hoeveelheid van de verbinding met formule 1, met een hydroxylgroep als het symbool R^2 , ligt gewoonlijk in het traject van 1 tot 3 maal de molaire hoeveelheid. De reactie is in het algemeen binnen 1 tot 15 uren voltooid.

Onder de verbindingen met de algemene formule 1 kunnen die met een benzoyloxygroep (die als
30 substituent halogeenatomen kan bevatten) bereid worden door acylering, d.w.z. benzoylering van een overeenkomstige verbinding, waarin R^2 een hydroxylgroep is. Voorbeelden van toe te passen benzoyleringsmiddelen zijn benzoylhalogeniden zoals p-chloorbenzoylchloride en benzoylchloride, benzoëzuuranhydride en benzoëzuur. Bij toepassing van het zuuranhydride of zuurhalogenide als acyleringsmiddel wordt de acyleringsreactie gevoerd bij aanwezigheid van een basische verbinding. Voorbeelden van de basische
35 verbindingen zijn een alkalimetaal zoals natriummetaal of kaliummetaal, een alkalimetaalhydroxide, -carbonaat of -waterstofcarbonaat, een aromatisch amine zoals pyridine of piperidine. De reactie kan bij afwezigheid of aanwezigheid van een oplosmiddel worden uitgevoerd, maar wordt gewoonlijk in een geschikt oplosmiddel uitgevoerd. Tot voorbeelden van oplosmiddelen behoren ketonen zoals aceton en methylethylketon, ethers, zoals diëthylether en dioxaan, aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen,
40 toluen en xyleen, water en pyridine.

De verhouding van het gebruikte acyleringsmiddel tot de hoeveelheid uitgangproduct is ten minste een
equimolaire hoeveelheid en in het algemeen een equimolaire tot een grote overmaat hoeveelheid van de eerstgenoemde ten opzichte van de laatstgenoemde. De reactie wordt bij 0 tot 150°C en in het algemeen bij
45 0 tot 80°C uitgevoerd. De reactie is in 0,5 tot 10 uren voltooid. Bij toepassing van een zuur, zoals benzoëzuur, als acyleringsmiddel, verloopt de reactie doelmatig door toevoeging van een anorganisch zuur zoals zwavelzuur of zoutzuur, een sulfonzuur zoals p-tolueensulfonzuur, benzeensulfonzuur of ethaansulfonzuur in het reactiesysteem en door het reactiesysteem op een temperatuur van 50 tot 120°C te houden.

Onder de verbindingen van de uitvinding voorgesteld door de algemene formule 1 kunnen die met een
wateratoom als het symbool R^1 en ook met een dubbele koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4
50 in het carbostyrielskelet als lactam-lactim tautomere vormen bestaan, zoals blijkt uit de reactievergelijking met figuur 24, waarin R^0 , R^2 , R^3 , R^4 , A en n zoals hiervoor gedefinieerd zijn.

Onder de door de algemene formule 1 voorgestelde verbindingen kunnen de verbindingen met een
zuurgroep gemakkelijk met farmaceutisch aanvaardbare basen zouten vormen. Tot dergelijke basen
behoren anorganische basen, bijvoorbeeld metaalhydroxiden, zoals natriumhydroxide, kaliumhydroxide en
55 calciumhydroxide, alkalimetaalcarbonaten en -waterstofcarbonaten zoals natrimcarbonaat en natriumwaterstofcarbonaat, alkalimetaalalkanolaten zoals natriummethanolaat en kaliummethanolaat.

Ook kunnen onder de verbindingen, voorgesteld door de algemene formule 1, de verbindingen met een

basische groep gemakkelijk met farmaceutische aanvaardbare zuren zouten vormen. Tot dergelijke zuren behoren anorganische zuren, bijvoorbeeld zwavelzuur, salpeterzuur, zoutzuur, waterstofbromide, organische zuren, bijvoorbeeld azijnzuur, p-tolueensulfonzuur, ethaansulfonzuur, oxaalzuur, maleïnezuur, barnsteen- en benzoëzuur.

5 Verbindingen van de onderhavige uitvinding, zoals door de bovenvermelde werkwijzen verkregen, kunnen gemakkelijk uit het reactiesysteem geïsoleerd en gezuiverd worden door de gebruikelijke scheidingstechnieken zoals destillatie, herkristallisatie, kolomchromatografie, preparatieve dunne-laagchromatografie en extractie met oplosmiddel.

10 De verbindingen met de algemene formule 2, die als uitgangspunt gebruikt worden bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 1 zijn nieuwe verbindingen en deze kunnen bereid worden volgens de werkwijze, zoals voorgesteld in de reactievergelijking met figuur 7, waarin R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde zijn zoals boven gedefinieerd en X een halogeenatoom is.

15 De verbinding met de algemene formule 2 wordt bereid door reactie van de verbinding met de algemene formule 8 met de verbinding met de algemene formule 9. Deze reactie wordt uitgevoerd in een geschikt oplosmiddel, bij aanwezigheid van een basische verbinding, bij kamertemperatuur tot 200°C, bij voorkeur bij 60 tot 120°C, gedurende 1 tot 24 uren. Voorbeelden van toe te passen inerte oplosmiddelen zijn ethers, zoals dioxaan, tetrahydrofuran, ethyleenglycoldimethylether en diëthylether, aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen en xyleen, alcoholen met een klein aantal koolstofatomen zoals methanol, ethanol
20 en isopropanol, polaire oplosmiddelen zoals dimethylformamide en dimethylsulfoxide. Voorbeelden van toe te passen basische verbindingen zijn anorganische basische verbindingen zoals calciumcarbonaat, natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat, natriumhydroxide, kaliumhydroxide, natriumamide, natriumhydride, kaliumhydride, natriummethanolaat en natriumethanolaat, tertiaire aminen zoals triëthylamine, tripropylamine, pyridine en chinoline en andere basische verbindingen, die uit een ruim
25 traject gekozen worden.

De bovenvermelde reactie kan worden uitgevoerd door toevoeging van een alkalimetalojide, zoals kaliumjodide of natriumjodide, als versneller voor de reactie.

30 De verhouding van de hoeveelheid van de verbinding 8 tot de hoeveelheid van de verbinding 9 is niet in het bijzonder beperkt en gewoonlijk wordt een equimolaire tot grote overmaat, bij voorkeur een equimolaire tot 5 maal de molaire hoeveelheid, meer bij voorkeur een equimolaire tot 1,2 maal de molaire hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de eerstgenoemde gebruikt.

De verbinding voorgesteld door het andere type met de algemene formule 2 kan uit de verbinding 2 bereid worden volgens werkwijzen volgens de reactievergelijkingen met de figuren 8 en 9. In figuur 8 zijn R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , $R^{1'}$, A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet
35 dezelfde zoals boven gedefinieerd.

In de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 8 kan de reactie van de verbinding 2a met het alkyleringsmiddel worden uitgevoerd onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die vermeld bij de reactie van de verbinding 1g met het alkyleringsmiddel volgens de werkwijze van figuur 5.

40 In figuur 9 zijn R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde zoals boven gedefinieerd. De dehydrogenering en de reductie bij de werkwijze volgens figuur 9 kunnen worden uitgevoerd onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de dehydrogenering van de verbinding 1i en de reductie van de verbinding 1k volgens de werkwijze van figuur 6.

45 Sommige verbindingen voorgesteld door de algemene formule 5, die gebruikt worden als uitgangspunt bij de werkwijze volgens figuur 2 zijn bekend en omvatten voorts nieuwe verbindingen en dergelijke nieuwe verbindingen kunnen bereid worden volgens een werkwijze zoals aangegeven in de reactievergelijking volgens figuur 10, waarin R^2 dezelfde betekenis heeft zoals boven gedefinieerd.

50 Bij de werkwijze volgens figuur 10 kan de reactie onder vorming van de verbinding 11 door ringsluiting van de verbinding 10 worden uitgevoerd bij aanwezigheid van een N,N-gesubstitueerd formamide en een zure katalysator (in het algemeen Vilsmeier reagens genoemd) in een geschikt oplosmiddel of zonder oplosmiddel. Voorbeelden van toe te passen N,N-gesubstitueerde formamiden zijn N,N-dimethylformamide, N,N-diëthylformamide, N-ethyl-N-methylformamide en N-methyl-N-fenylformamide. Voorbeelden van toe te passen zure katalysatoren zijn fosforoxychloride, thionylchloride en fosgeen. Voorbeelden van toe te passen oplosmiddelen zijn gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals chloroform, 1,2-dichloorethaan en 1,2-
55 dichlooretheen, aromatische koolwaterstoffen zoals chloorbenzeen en 1,2-dichloorbenzeen. De verhouding van de hoeveelheid van het N,N-gesubstitueerde formamide en de zure katalysator ten opzichte van de hoeveelheid van de verbinding met de algemene formule 10 kan gewoonlijk een grote overmaat zijn, bij

voorkeur 2 tot 5 maal de molaire hoeveelheid van de eerstgenoemde en 5 tot 10 maal de molaire hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de verbinding 10. De reactietemperatuur kan gewoonlijk 0 tot 150°C, bij voorkeur ongeveer 50 tot 150°C zijn en de reactie is in ongeveer 3 tot 24 uren voltooid.

De reactie voor de vorming van de verbinding 6a uit de verbinding 11 wordt uitgevoerd door de verbinding 11 bij aanwezigheid van een waterstofhalogenide, zoals waterstofchloride of waterstofbromide, een anorganisch zuur zoals zwavelzuur of fosforzuur, een alkalimetaalhydroxide zoals kaliumhydroxide of natriumhydroxide of een anorganische alkalische verbinding zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat of kaliumwaterstofcarbonaat of een organisch zuur zoals azijnzuur, bij een temperatuur van 50 tot 100°C, bij voorkeur bij een temperatuur van 70 tot 120°C, gedurende ongeveer 0,5 tot 24 uren te verhitten.

De verbinding 8, zoals gebruikt voor het uitgangspunt bij de werkwijze volgens figuur 7, kan bereid worden volgens een werkwijze, die wordt voorgesteld in figuur 11, waarin R¹, R², A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrilskelet dezelfde zijn zoals hiervoor gedefinieerd, R⁹ klein alkyl of een groep met formule 52 is en X een halogeenatoom is.

Bij de werkwijze volgens figuur 11 kan de reactie van de verbinding 12 met de verbinding 13 worden uitgevoerd onder omstandigheden, die vrijwel soortgelijk zijn aan die bij de veresteringsreactie van de verbinding 1a of 1b met de verbinding 4 bij de werkwijze volgens figuur 1.

De aldus door de verestering verkregen verbinding 14 kan worden omgezet tot de overeenkomstige verbinding 15 door reductie van de verbinding 14. De verbinding 15 kan ook direct bereid worden door reductie van de verbinding 12. Deze reducties kunnen worden uitgevoerd onder toepassing van een gebruikelijk hydrogenerings-reductiemiddel. Voorbeelden van hydrogenerings-reductiemiddelen zijn natriumboorhydride, lithiaaluminiumhydride en diboraan. De hoeveelheid van het hydrogenerings-reductiemiddel is gewoonlijk ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur een equimolaire tot 3 maal de molaire hoeveelheid daarvan ten opzichte van de verbinding met formule 12 of 14. Bij toepassing van lithiaaluminiumhydride als hydrogenerings-reductiemiddel wordt bij voorkeur dezelfde gewichtshoeveelheid reductiemiddel gebruikt ten opzichte van de hoeveelheid van de verbinding 12 of 14. De reductie wordt gewoonlijk uitgevoerd in een geschikt oplosmiddel zoals water, een alcohol met een klein aantal koolstofatomen, bijvoorbeeld methanol, ethanol of isopropanol, en ether, bijvoorbeeld tetrahydrofuran, diëthylether of diglyme, bij ongeveer -60 tot 50°C, bij voorkeur bij -30°C tot kamertemperatuur, gedurende ongeveer 10 min. tot 5 uren. Bij toepassing van lithiaaluminiumhydride of diboraan als reductiemiddel kan bij voorkeur een watervrij oplosmiddel, zoals diëthylether, tetrahydrofuran of diglyme gebruikt worden.

De halogeneringsreactie van de verbinding 15 onder vorming van de verbinding 8 kan worden uitgevoerd onder reactieomstandigheden, die bij een gebruikelijke halogeneringsreactie worden toegepast, bijvoorbeeld door reactie van de verbinding 15 met een halogeneringsmiddel in een inert oplosmiddel of zonder oplosmiddel.

Voorbeelden van toe te passen halogeneringsmiddelen zijn waterstofhalogeniden, zoals waterstofchloride of waterstofbromide, N,N-diëthyl-1,2,2-trichloorvinylamide, fosforpentachloride, fosforpentabromide, fosforoxychloride of thionylchloride. Voorbeelden van toe te passen inerte oplosmiddelen zijn ethers, zoals dioxaan of tetrahydrofuran, gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals chloroform, dichloormethaan of koolstoftetrachloride. De verhouding van de hoeveelheid van de verbinding 15 tot de hoeveelheid halogeneringsmiddel kan ten minste een equimolaire hoeveelheid zijn, gewoonlijk wordt een grote overmaat van de laatstgenoemde ten opzichte van de eerstgenoemde gebruikt. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij kamertemperatuur tot ongeveer 150°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur tot 80°C, gedurende 1 tot 6 uren.

Sommige carbonzuurverbindingen 12 en hun esters 14, zoals gebruikt als uitgangspunt bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 11 omvatten nieuwe verbindingen, en deze nieuwe verbindingen kunnen bereid worden volgens werkwijzen zoals aangegeven door de volgende werkwijzen volgens de figuren 12 tot 16.

Bij de werkwijze volgens figuur 12 heeft R² dezelfde betekenis zoals hiervoor gedefinieerd en is R¹⁰ een waterstofatoom of een klein alkylgroep.

Bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 12 wordt de reductie van de nitrogroep in de verbinding 16 uitgevoerd onder omstandigheden, die toegepast worden bij de gebruikelijke reductie van een nitrogroep, bijvoorbeeld (a) volgens een werkwijze onder toepassing van een katalytische reductiekatalysator in een geschikt inert oplosmiddel of (b) een werkwijze onder toepassing van een mengsel van een metaal of metaalzout met een zuur, of een metaal of een metaalzout met een alkalimetaalhydroxide-sulfide of ammoniumzout als reductiemiddel in een inert oplosmiddel.

Bij de uitvoering van een werkwijze volgens (a) onder toepassing van een katalytische reductie zijn voorbeelden van geschikte oplosmiddelen water, azijnzuur, alcoholen zoals methanol, ethanol, isopropanol, butanol en ethyleenglycol, ethers zoals diëthylether, dimethylether, tetrahydrofuran, dioxaan, monoglyme en

diglyme, koolwaterstoffen zoals hexaan en cyclohexaan, esters zoals methylacetaat, ethylacetaat en aprotische oplosmiddelen zoals N,N-dimethylformamide. Voorbeelden van katalytische reductiekatalysatoren zijn palladium, palladium-zwart, palladium-kool, platina, platina-oxide, koperchromiet en Raney-nikkel.

De verhouding van de hoeveelheid katalysator tot de hoeveelheid van de verbinding 16 kan 0,02 tot 1,00 5 maal de gewichtshoeveelheid zijn van de hoeveelheid van de eerstgenoemde tot de laatstgenoemde. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij -20 tot 150°C , bij voorkeur bij 0°C tot ongeveer kamertemperatuur, onder een waterstofdruk van 98 tot 9800 kPa gedurende ongeveer 30 min. tot 10 uren. Bij toepassing van werkwijze (b) kan als reductiemiddel een combinatie van ijzer, zink, tin of tin(IV)chloride met een anorga- 10 nisch zuur zoals zoutzuur of zwavelzuur of een combinatie van ijzer, ijzer(II)sulfaat, zink of tin met een alkalimetaalhydroxide, zoals natriumhydride, een sulfide zoals ammoniumsulfiet, ammoniakwater of een ammoniakzout zoals ammoniumchloride, gebruikt worden. Voorbeelden van inerte oplosmiddelen zijn water, azijnzuur, methanol, ethanol en dioxaan. De reactietemperatuur en de reactietijd kunnen gekozen worden volgens het gebruikte type katalysator, bijvoorbeeld bij toepassing van de combinatie van ijzer(II)sulfaat met ammoniakwater wordt de reductie doelmatig uitgevoerd bij een temperatuur van ongeveer 50 tot 150°C , 15 gedurende 30 min. tot 10 uren. De gebruikte hoeveelheid reductiemiddel is in het algemeen ongeveer ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur een equimolaire hoeveelheid tot 5 maal de molaire hoeveelheid van de hoeveelheid van de verbinding 16. De reactie van de verbinding 17 met de verbinding 18 kan worden uitgevoerd bij aanwezigheid van een basische verbinding in een geschikt oplosmiddel. Bijvoorbeeld kunnen als basische verbindingen een anorganische basische verbinding zoals natriumhydr- 20 oxide, kaliumcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat, kaliumwaterstofcarbonaat, natriumhydride, natriummet- hanolaat of natriummethanolaat of een amine zoals diëthylamine, pyridine, α -picoline, N,N-dimethylaniline, N-morfoline, piperidine of pyrrolidine gebruikt worden. Voorbeelden van toe te passen oplosmiddelen zijn ethers, zoals dioxaan, tetrahydrofuran, glyme of diglyme, aromatische koolwaterstoffen zoals toluen of xyleen, alcoholen zoals methanol, ethanol of isopropanol, polaire oplosmiddelen zoals dimethylformamide of 25 dimethylsulfoxide. De reactie wordt uitgevoerd bij kamertemperatuur tot 150°C , bij voorkeur bij 60 tot 120°C , gedurende ongeveer 1 tot 24 uren. De verhouding van de hoeveelheid van de verbinding 17 tot de hoeveelheid van de verbinding 18 is niet in het bijzonder beperkt en gewoonlijk wordt een equimolaire tot grote overmaat, bij voorkeur een equimolaire tot 5 maal de molaire hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de eerstgenoemde gebruikt.

30 In de werkwijze volgens figuur 13 heeft R^2 dezelfde betekenis zoals hiervoor gedefinieerd en is R^{11} een klein alkylgroep.

De reactie volgens de werkwijze, zoals aangegeven in figuur 13 wordt uitgevoerd door omzetting van de verbinding 20 met een acyleringsmiddel voorgesteld door de algemene formule $\text{R}^{11}\text{COX}^1$ of $(\text{R}^{11}\text{CO})_2\text{O}$ 35 [waarin R^{11} dezelfde betekenis heeft zoals hiervoor gedefinieerd en X^1 een halogeenatoom is], waarna de verkregen verbinding 20a wordt gehydrolyseerd onder vorming van een verbinding 12a. De reactie van de verbinding 20 met het acyleringsmiddel voorgesteld door de formule $\text{R}^{11}\text{COX}^1$ of $(\text{R}^{11}\text{CO})_2\text{O}$ wordt uitgevoerd bij aanwezigheid of afwezigheid van een basische verbinding. Tot voorbeelden van basische 40 verbindingen behoren alkalimetalen, zoals natriummetaal en kaliummetaal, hydroxiden, carbonaten en waterstofcarbonaten van deze alkalimetalen en aromatische aminen zoals pyridine en piperidine. De reactie wordt bij afwezigheid of aanwezigheid van een oplosmiddel uitgevoerd. Tot voorbeelden van toe te passen oplosmiddelen behoren ketonen zoals aceton en methylethylketon, ethers zoals diëthylether en dioxaan, aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen en xyleen, water en pyridine.

De verhouding van de hoeveelheid van het acyleringsmiddel voorgesteld door de algemene formule $\text{R}^{11}\text{COX}^1$ of $(\text{R}^{11}\text{CO})_2\text{O}$ tot de hoeveelheid van de verbinding voorgesteld door de algemene formule 20 is 45 ten minste een equimolaire hoeveelheid van de eerstgenoemde ten opzichte van de laatstgenoemde en gewoonlijk een equimolaire tot een grote overmaat van de eerstgenoemde tot de laatstgenoemde. De reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van 0 tot 200°C en kan in het algemeen worden uitgevoerd bij een temperatuur van 0 tot 150°C . De reactie is in 0,5 tot 10 uren voltooid.

De hydrolysereactie van de verbinding 20a wordt uitgevoerd in een water bevattende oplossing bij 50 aanwezigheid van een hydrolysekatalysator, bijvoorbeeld een hydroxide van een alkalimetaal zoals kaliumhydroxide en natriumhydroxide, alkalimetaalverbindingen zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat en natriumwaterstofcarbonaat, bij 50 tot 150°C , bij voorkeur bij 70 tot 100°C , gedurende ongeveer 0,5 tot 10 uren.

Bij de werkwijze volgens figuur 14 hebben R^1 , R^2 , R^9 , A, n, X en de koolstof-koolstofbinding tussen de 55 plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde betekenissen zoals hiervoor gedefinieerd en is R^{12} een rest van een aromatisch amine.

Bij de werkwijze volgens figuur 14 wordt de reactie van de verbinding 21 met het aromatische amine 22

uitgevoerd bij afwezigheid of aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel. Als oplosmiddel wordt elk inert oplosmiddel, dat de reactie niet nadelig beïnvloedt, gebruikt, bijvoorbeeld een gehalogeneerde koolwaterstof zoals chloroform, dichloormethaan of koolstoftetrachloride, een ether zoals diëthylether, tetrahydrofuran, dioxaan of dimethoxyethaan, een alcohol zoals methanol, ethanol, isopropanol of butanol, een ester zoals methylacetaat of ethylacetaat, een aprotisch polair oplosmiddel zoals N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide of hexamethylfosforyltriamide. Voorbeelden van aromatische aminen zijn pyridine of chinoline. De gebruikte hoeveelheid aromatisch amine is ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur een grote overmaat daarvan met betrekking tot de hoeveelheid verbinding 21. De reactie wordt bij een temperatuur van 50 tot 200°C, bij voorkeur bij een temperatuur van 70 tot 150°C gedurende ongeveer 2 tot 10 uren uitgevoerd.

De hydrolyse van de aldus verkregen verbinding 23 wordt in water uitgevoerd, bij aanwezigheid van een anorganische basische verbinding zoals natriumhydroxide of kaliumhydroxide, bij een temperatuur tot 150°C gedurende 1 tot 10 uren.

De verestering van de verbinding 23 met de verbinding 13 wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een basische verbinding, bij aanwezigheid of afwezigheid van een oplosmiddel. Tot voorbeelden van geschikte oplosmiddelen behoren een gehalogeneerde koolwaterstof zoals dichloormethaan, chloroform of dichloorethaan, een aromatische koolwaterstof zoals benzeen, toluen of xyleen en ethers zoals diëthylether, tetrahydrofuran, dioxaan of dimethoxyethaan of een aprotisch polair oplosmiddel zoals N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide of hexamethylfosforyltriamide. Tot voorbeelden van de basische katalysatoren behoren een anorganische basische verbinding zoals triëthylamine, trimethylamine, pyridine, dimethylaniline, N-methoxymorfoline, 4-dimethylaminopyridine, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]nonen-5 (DBN), 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undecen-5 (DBU) of 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octaan (DABCO) of een anorganische basische verbinding zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat of kaliumwaterstofcarbonaat.

De verhouding van de hoeveelheid van de basische verbinding tot de hoeveelheid van de verbinding 23 kan ten minste een equimolaire hoeveelheid zijn, bij voorkeur een equimolaire hoeveelheid tot 1,5 maal de molaire hoeveelheid van de eerstgenoemde ten opzichte van de hoeveelheid van de laatstgenoemde. De verhouding van de hoeveelheid van de verbinding 13 tot de hoeveelheid van de verbinding 23 kan ten minste een equimolaire hoeveelheid zijn, bij voorkeur een grote overmaat van de eerstgenoemde ten opzichte van de laatstgenoemde. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij kamertemperatuur tot 150°C, bij voorkeur bij ongeveer 50 tot 100°C, gedurende in het algemeen 30 min. tot 10 uren.

Bij de werkwijze volgens figuur 15 hebben R¹⁰ en X dezelfde betekenis zoals hiervoor gedefinieerd en is X' een waterstofatoom of een halogeenatoom.

Bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 15 wordt de reactie van de verbinding 24 met de verbinding 25 of 26 Friedel-Crafts-reactie genoemd en deze wordt in het algemeen uitgevoerd in een geschikt oplosmiddel bij aanwezigheid van een Lewis-zuur. Met betrekking tot het toegepaste oplosmiddel kan elk oplosmiddel, dat bij dit type reactie gebruikt wordt, eveneens met voordeel worden gebruikt en tot voorbeelden behoren zwavelkoolstof, nitrobenzeen, chloorbenzeen, dichloormethaan, dichloorethaan, trichloorethaan en koolstoftetrachloride. Met betrekking tot het toegepaste Lewis-zuur, kan elk Lewis-zuur, dat bij dit type reactie gebruikt wordt, eveneens gebruikt worden en tot voorbeelden behoren aluminiumchloride, zinkchloride, ijzerchloride, tinchloride, boortribromide, boortrifluoride en geconcentreerd zwavelzuur. De toe te passen hoeveelheid Lewis-zuur kan elke hoeveelheid zijn en deze is gewoonlijk ongeveer 2 tot 6 maal de molaire hoeveelheid, bij voorkeur 3 tot 4 maal de molaire hoeveelheid met betrekking tot de hoeveelheid van de verbinding 24. De verhouding van de hoeveelheid van een verbinding 25 of 26 ten opzichte van de hoeveelheid van de verbinding 24 is gewoonlijk ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur een equimolaire tot 3 maal de molaire hoeveelheid van de eerstgenoemde ten opzichte van de laatstgenoemde. De reactietemperatuur is gewoonlijk -50 tot 120°C, bij voorkeur 0 tot 70°C, en de reactietijd varieert afhankelijk van het type katalysator en van de temperatuur en is gewoonlijk 30 min. tot 24 uren.

De nitreering van de aldus verkregen verbinding 27 wordt uitgevoerd onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die van een gebruikelijke nitreering van een aromatische koolwaterstof, bijvoorbeeld door toepassing van een nitreringsmiddel bij afwezigheid of aanwezigheid van een geschikt inert oplosmiddel. Tot voorbeelden van inerte oplosmiddelen behoren azijnzuur, azijnzuuranhydride en geconcentreerd zwavelzuur. Tot voorbeelden van nitreringsmiddelen behorend rokend salpeterzuur, geconcentreerd salpeterzuur, een gemengd zuur bestaande uit salpeterzuur en een ander zuur (bijvoorbeeld zwavelzuur, rokend zwavelzuur, fosforzuur of azijnzuuranhydride), een mengsel van een alkalimetaalnitraat zoals kaliumnitraat of natriumnitraat met een anorganisch zuur, zoals zwavelzuur. De gebruikte hoeveelheid van het nitreringsmiddel is een equimolaire hoeveelheid of meer en is gewoonlijk een grote overmaat met betrekking tot de hoeveel-

heid van de verbinding 27. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd bij -10°C tot kamertemperatuur gedurende 5 min. tot 4 uren. De aldus verkregen verbinding 28 wordt vervolgens gereduceerd en aan een ringsluiting onderworpen voor de vorming van de verbinding 12d. Deze reactie wordt uitgevoerd onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die van de reductiereactie van de verbinding 16 bij de werkwijze volgens figuur 11. Bij de uitvoering van deze reductie volgens een werkwijze (a) onder toepassing van een katalytische reductie, is de reactietemperatuur bij voorkeur 0 tot 50°C en verloopt de reactie met voordeel bij aanwezigheid van een basische verbinding zoals natriumhydroxide of kaliumhydroxide. Bij de uitvoering van de reductie volgens werkwijze (b) onder toepassing van een mengsel van een metaal of een metaalzout met een zuur, wordt de reactie gewoonlijk uitgevoerd bij -50 tot 100°C gedurende 0,5 tot 10 uren.

10 Bijvoorbeeld in het geval, dat een mengsel van tin(II)chloride met zoutzuur gebruikt wordt als reductiemiddel, kan de reductie met voordeel worden uitgevoerd bij ongeveer -20 tot 50°C . De gebruikte hoeveelheid reductiemiddel is ten minste een equimolaire hoeveelheid, gewoonlijk een equimolaire tot 3 maal de molaire hoeveelheid ten opzichte van de hoeveelheid uitgangsubstantie. Volgens de bovenvermelde reactie wordt de nitrogroep in de verbinding 28 gereduceerd en tegelijkertijd wordt de ringsluiting van de verbinding 28 voortgezet onder vorming van de verbinding 12d. Opgemerkt wordt dat bij de uitvoering van de werkwijze (a) onder toepassing van een katalysator, er sommige gevallen zijn, waarbij de carbonylgroep tot de methyleengroep wordt gereduceerd door de reductie en de reactieomstandigheden kunnen geschikt gekozen worden met het doel een dergelijke ongewenste omzetting van de carbonylgroep te vermijden.

In de werkwijze volgens figuur 16 hebben R^2 , R^{10} , R^{11} en X dezelfde betekenis zoals boven gedefinieerd.

20 Bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 16 wordt de reactie van de verbinding 29 met de verbinding 30 in het algemeen uitgevoerd bij aanwezigheid van een dehydrohalogeneringsmiddel, bij afwezigheid of aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel. Als dehydrohalogeneringsmiddel wordt in het algemeen een basische verbinding gebruikt, bijvoorbeeld een organische basische verbinding zoals triëthylamine, trimethylamine, pyridine, dimethylaniline, N-methoxymorfoline, 4-dimethylaminopyridine, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]nonen-5 (DBN), 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undecen-5 (DBU) of 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octaan (DABCO), een alkalimetaalverbinding zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat, kaliumwaterstofcarbonaat, natriumhydroxide, kaliumhydroxide, natriumhydride en kaliumhydride, zilvercarbonaat, een alkalimetaalalkanolaat zoals natriumethanolaat of natriummethanolaat. De verbinding 30 kan ook gebruikt worden als dehydrohalogeneringsmiddel, wanneer het in een grote overmaat gebruikt wordt. Tot voorbeelden van geschikte oplosmiddelen behoren een gehalogeneerde koolwaterstof zoals dichloormethaan, chloroform of dichloorethaan, een aromatische koolwaterstof zoals benzeen, toluen of xyleen, een ether zoals diëthylether, tetrahydrofuran of dimethoxyethaan, een ester zoals methylacetaat of ethylacetaat, een aprotisch polair oplosmiddel zoals dimethylformamide, dimethylsulfoxide of hexamethylfosforyltriamide, pyridine, aceton, acetonitril, voorts een alcohol zoals methanol, ethanol, propanol, butanol, 3-methoxy-1-butanol, ethylcellosolve of methylcellosolve of een gemengd oplosmiddel, dat uit twee of meer van de oplosmiddelen bestaat.

30

35

De verhouding van de hoeveelheid van de verbinding 29 tot de hoeveelheid van de verbinding 30 is niet in het bijzonder beperkt en kan uit een ruim traject gekozen worden, in het algemeen wordt ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur een equimolaire hoeveelheid tot 5 maal de molaire hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de hoeveelheid van de eerstgenoemde gebruikt. De reactie wordt in het algemeen bij -30 tot 180°C , bij voorkeur bij ongeveer 0 tot 150°C , gedurende 5 min. tot 30 uren uitgevoerd.

40

De ringsluitingsreactie van de verbinding 31 wordt uitgevoerd bij afwezigheid of aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel, bij aanwezigheid van een zuur. Met betrekking tot het toegepaste zuur is er geen specifieke beperking bij de keuze van het zuur, in het algemeen kunnen de gebruikelijke organische of anorganische zuren gebruikt worden, bijvoorbeeld waterstofchloride, waterstofbromide, zwavelzuur, een Lewis-zuur zoals aluminiumchloride, boortrifluoride of titaantetrachloride, een organisch zuur zoals mierenzuur, azijnzuur, ethaansulfonzuur of p-tolueensulfonzuur. Onder deze zuren wordt bij voorkeur een anorganisch zuur zoals waterstofchloride, waterstofbromide of zwavelzuur gebruikt. De hoeveelheid van het toe te passen zuur is niet in het bijzonder beperkt en in het algemeen wordt een equivalente gewichtshoeveelheid, bij voorkeur 10 tot 50 maal de gewichtshoeveelheid van het zuur met betrekking tot de hoeveelheid van de verbinding 31 gebruikt.

45

50

Als oplosmiddel kan een gebruikelijk inert oplosmiddel gebruikt worden, bijvoorbeeld water, een alcohol zoals methanol, ethanol of propanol, een ether zoals dioxaan of tetrahydrofuran, een aromatische koolwaterstof zoals benzeen, toluen of xyleen, een gehalogeneerde koolwaterstof zoals dichloormethaan, chloroform of koolstoftetrachloride, een aprotisch oplosmiddel zoals aceton, dimethylsulfoxide, dimethylformamide of hexamethylfosforyltriamide. Onder deze oplosmiddelen verdienen de alcoholen met een klein aantal

55

koolstofatomen, de ethers, de in water oplosbare oplosmiddelen zoals aceton, dimethylsulfoxide, dimethylformamide en hexamethylfosforyltriamide de voorkeur.

De genoemde reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij 0 tot 100°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur tot 60°C, gedurende in het algemeen ongeveer 5 min. tot 6 uren.

- 5 De verbindingen 19a, 19b, 12a en 12d kunnen ook worden omgezet tot de verbindingen 19 resp. 12 volgens de alkyleringswerkwijze zoals aangegeven bij de werkwijze volgens figuur 5 en volgens de werkwijze voor het dehydrogeneren of reduceren zoals aangegeven bij de werkwijzen volgens de figuren 6 en 9.

- 10 De verbinding 15 als tussenproduct en de verbinding 18 bij de werkwijze volgens figuur 11 en de verbinding 21 als uitgangspunt bij de werkwijze volgens figuur 14 kunnen resp. bereid worden volgens werkwijzen zoals aangegeven in de figuren 17 tot 19.

Bij de werkwijze volgens figuur 17 hebben R¹, X, X' en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde betekenis als hiervoor gedefinieerd.

- 15 De reactie van verbinding 32 met de verbinding 25 of 26 kan onder de omstandigheden worden uitgevoerd, die soortgelijk zijn als die aangegeven bij de reactie van de verbinding 24 met de verbinding 25 of 26 bij de werkwijze volgens figuur 15. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij 20 tot 120°C, bij voorkeur bij 40 tot 70°C en de reactietijd is in het algemeen 30 min. tot 24 uren afhankelijk van de typen uitgangspunten en het type katalysator.

- 20 Bij de werkwijze volgens figuur 18 hebben R¹, R², A, n en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde betekenis als hiervoor gedefinieerd en is R^{12'} een waterstofatoom, een klein alkylgroep of een groep met formule 52.

- 25 De reactie voor het verkrijgen van de verbinding 6 door reductie van de verbinding 34 wordt uitgevoerd onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de reactie voor het verkrijgen van de verbinding 15 door reductie van de verbinding 12 bij de werkwijze volgens figuur 11 en soortgelijk aan die toegepast bij de reactie voor het verkrijgen van de verbinding 1" door katalytische reductie van de verbinding 1' bij de werkwijze volgens figuur 3.

- 30 Verschillende werkwijzen kunnen worden toegepast voor de reductie van de verbinding 6 onder vorming van de verbinding 15, bijvoorbeeld kan een reductiewerkwijze onder toepassing van een hydrogenerings-reductiemiddel bij voorkeur worden toegepast. Voorbeelden van hydrogenerings-reductiemiddelen zijn natriumaluminiumhydride, lithiumaluminiumtri-tert.butoxyaluminiumhydride, diisobutylaluminiumhydride (1,1-dimethyl-1-diisopropylmethyl)boorhydride en natriumboorhydride.

- 35 De hoeveelheid van het hydrogenerings-reductiemiddel is in het algemeen een equivalente gewichtshoeveelheid met betrekking tot de hoeveelheid van de verbinding 6. De reductiereactie wordt uitgevoerd in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld diëthylether, tetrahydrofuran of diglyme, bij -60 tot 50°C, bij voorkeur bij -30°C tot kamertemperatuur. De reactie is in 10 min. tot 5 uren voltooid.

- 40 Bij de werkwijze volgens figuur 19 hebben R², A, n en X dezelfde betekenis zoals hiervoor gedefinieerd. De ringsluitingsreactie van de verbinding 35 wordt onder omstandigheden uitgevoerd, die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de ringsluitingsreactie van de verbinding 10 zoals vermeld bij de werkwijze volgens figuur 10. Voorts wordt de reactie voor het verkrijgen van de verbinding 8b uit de verbinding 36 uitgevoerd onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de reactie voor het verkrijgen van de verbinding 6a uit de verbinding 11 bij de werkwijze volgens figuur 10.

Bij de werkwijze volgens figuur 20 hebben R² en X dezelfde betekenis zoals hiervoor gedefinieerd.

- 45 Bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 20 wordt de halogeneringsreactie van verbinding 37 uitgevoerd in een geschikt oplosmiddel door de verbinding 37 met een halogeneringsmiddel te behandelen. Tot voorbeelden van halogeneringsmiddelen behoren halogeenmoleculen zoals chloor en broom, N-halogeensuccinimiden, zoals N-chloorsuccinimide en N-broomsuccinimide, sulfurylchloride, koperhalogeniden zoals koperchloride en koperbromide. Tot voorbeelden van geschikte oplosmiddelen behoren gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals dichloormethaan, dichloorethaan, chloroform en koolstoftetrachloride, ethers zoals diëthylether, tetrahydrofuran en dioxaan en azijnzuur.

- 50 De verhouding van de hoeveelheid halogeneringsmiddel tot de hoeveelheid van de verbinding 37 is een equimolaire hoeveelheid tot een grote overmaat, bij voorkeur een equimolaire hoeveelheid tot 1,2 maal de molaire hoeveelheid van de eerstgenoemde. De reactie wordt in het algemeen bij 0°C tot ongeveer het kookpunt van het oplosmiddel, bij voorkeur bij kamertemperatuur tot 40°C uitgevoerd. De reactie is in het algemeen in 1 tot 10 uren voltooid. De reactie kan worden uitgevoerd door toepassing van een peroxide, zoals benzoylperoxide of waterstofperoxide, als initieermiddel voor de reactie.

55 De reactie voor het verkrijgen van de verbinding 8c door ringsluiting van de verbinding 38 kan worden uitgevoerd in een geschikt oplosmiddel bij aanwezigheid van een condensatiemiddel. Tot voorbeelden van

geschikte condensatiemiddelen behoren Lewis-zuren zoals fosforpentoxide, waterstoffluoride, zwavelzuur, polyfosforzuur, aluminiumchloride en zinkchloride Tot voorbeelden van geschikte oplosmiddelen behoren gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals chloroform, dichloormethaan en 1,2-dichloormethaan, ethers zoals diëthylether en dioxaan, aromatische koolwaterstoffen zoals nitrobenzeen en chloorbenzeen. De verhouding
5 van de hoeveelheid van de verbinding 38 tot de hoeveelheid van het condensatiemiddel is niet in het bijzonder beperkt en in het algemeen kan een equimolaire hoeveelheid tot 10 maal de molaire hoeveelheid, bij voorkeur 3 tot 6 maal de molaire hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de eerstgenoemde gebruikt worden. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij 50 tot 250°C, bij voorkeur bij 70 tot 200°C, gedurende 20 min. tot 6 uren.

10 Bij de werkwijze volgens figuur 21 hebben R^1 , R^2 , X en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet de hiervoor vermelde betekenissen en is R^{13} een alkanoylgroep met een klein aantal koolstofatomen.

Bij de bovenvermelde werkwijze volgens figuur 21 wordt de reactie van de verbinding 8 met de verbinding 9 bij voorkeur uitgevoerd onder toepassing van een basische verbinding als dehydrohalogeneringsmiddel, in een geschikt oplosmiddel, bij kamertemperatuur tot 200°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur
15 tot 150°C, gedurende enkele uren tot 15 uren. Tot voorbeelden van geschikte oplosmiddelen behoren alcoholen met een klein aantal koolstofatomen zoals methanol, ethanol en isopropanol, ethers zoals diëthylether, tetrahydrofuran, dioxaan, ethyleenglycolmonomethylether en diëthyleenglycoldimethylether, aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen en xyleen, ketonen zoals aceton en methylethylketon,
20 polaire oplosmiddelen zoals dimethylformamide, dimethylsulfoxide, hexamethylfosforyltriamide en azijnzuuranhydride. Tot voorbeelden van geschikte basische verbindingen behoren anorganische basische verbindingen zoals natriumhydroxide, kaliumhydroxide, natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat, kaliumwaterstofcarbonaat en zilvercarbonaat, alkalimetalen zoals natrium en kalium, natriumamide, natriumhydride, alkalimetaalalkanolaten zoals natriummethanolaat, natriumethanolaat en
25 kaliumethanolaat, tertiaire aminen zoals triëthylamine, tripropylamine, pyridine, chinoline, N,N-dimethylaniline en N-methylmorpholine.

Bij de bovenvermelde reactie kan een alkalimetaaljodide, zoals kaliumjodide of natriumjodide, als reactieversneller gebruikt worden.

De verhouding van de verbinding met formule 8 tot de verbinding met formule 39 is niet in het bijzonder
30 beperkt en in het algemeen wordt ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur 1 tot 5 maal de molaire hoeveelheid van de laatstgenoemde ten opzichte van de eerstgenoemde gebruikt.

De aldus verkregen verbinding 40 wordt gehydrolyseerd onder vorming van de verbinding 15. Deze hydrolyseringsreactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een waterstofhalogenide zoals waterstofchloride of waterstofbromide, een anorganisch zuur zoals zwavelzuur of fosforzuur, een alkalimetaalhydroxide zoals natriumhydroxide, een alkalimetaalcarbonaat zoals natriumcarbonaat of kaliumcarbonaat, een
35 alkalimetaalwaterstofcarbonaat zoals natriumwaterstofcarbonaat, in het algemeen bij 50 tot 150°C, bij voorkeur bij 70 tot 100°C, gedurende 3 tot 24 uren onder verwarmingsomstandigheden.

De verbindingen 15 en 8 kunnen ook worden omgezet tot andere typen verbindingen met de formules 15 en 8 volgens werkwijzen volgens de N-alkyleringswerkwijze zoals aangegeven bij de werkwijze met figuur 5
40 en 8 en volgens de dehydrogeneringswerkwijze en reductiewerkwijze zoals aangegeven bij de werkwijze volgens de figuren 6 en 9.

De verbinding met de algemene formule 12 bij de werkwijze volgens figuur 11 kan eveneens bereid worden volgens een werkwijze zoals aangegeven in figuur 22. In figuur 22 hebben R^1 , R^2 , A, X en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet dezelfde betekenissen zoals
45 hiervoor vermeld en is R^{14} een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen en is $n' 1$.

De reactie van de verbinding met de algemene formule 41 met de verbinding met de algemene formule 42 kan worden uitgevoerd onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de reactie van de verbinding met de algemene formule 8 met de verbinding met de algemene formule 9.

De hydrolyse van de verbinding met de algemene formule 43 kan worden uitgevoerd onder omstandighe-
50 den, die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de hydrolyse van de verbinding met de algemene formule 2.

De reactie van de verbinding met de algemene formule 41 met een metaalcyanide met de algemene formule 44 wordt in een geschikt oplosmiddel uitgevoerd. Tot voorbeelden van geschikte metaalcyaniden met de algemene formule 44 behoren kaliumcyanide, natriumcyanide, zilvercyanide, kopercyanide en calciumcyanide. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen zijn water, alcoholen zoals methanol, ethanol en
55 isopropanol en een gemengd oplosmiddel van water met deze alcoholen. De gebruikte hoeveelheid metaalcyanide met de algemene formule 44 is ten minste een equimolaire hoeveelheid, bij voorkeur 1 tot 1,5 maal de molaire hoeveelheid ten opzichte van de hoeveelheid van de verbinding met de algemene

formule 41. De reactie wordt in het algemeen bij kamertemperatuur tot 150°C, bij voorkeur bij ongeveer 50 tot 120°C, gedurende 30 min. tot 10 uren, uitgevoerd.

De hydrolyse van de verbinding met de algemene formule 45 kan worden uitgevoerd onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de hydrolyse van de verbinding met de algemene formule 2.

- 5 De carbostyrilderivaten van de onderhavige uitvinding kunnen eveneens bereid worden volgens een werkwijze, zoals vermeld in de reactievergelijking volgens figuur 23, waarin R^0 , R^1 , R^2 , R^4 , R^{14} , A, n' , X' en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrielskelet dezelfde zijn zoals boven gedefinieerd.

- 10 De reactie van de verbinding met de algemene formule 41 met de verbinding met de algemene formule 46 kan worden uitgevoerd onder omstandigheden, die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de reactie van de verbinding met de algemene formule 8 met een verbinding met de algemene formule 9.

De hydrolyse van de verbinding met de algemene formule 47 kan worden uitgevoerd onder omstandigheden die soortgelijk zijn aan die toegepast bij de hydrolyse van de verbindingen met de algemene formule 2.

- 15 De reactie van de verbindingen met de algemene formule 48 met de verbindingen met de algemene formule 49 kan worden uitgevoerd bij afwezigheid of aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel bij aanwezigheid van een basische verbinding. Tot voorbeelden van geschikte oplosmiddelen behoren ethers, zoals dioxaan, tetrahydrofuran, ethyleenglycoldimethylether en diëthylether, aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen en xyleen, alcoholen met een klein aantal koolstofatomen zoals methanol, ethanol en isopropanol, polaire oplosmiddelen zoals dimethylsulfoxide, dimethylformamide, hexamethylfosforyltri-
20 mide en aceton. Tot voorbeelden van geschikte basische verbindingen behoren anorganische basische verbindingen zoals kaliumcarbonaat, natriumcarbonaat, kaliumwaterstofcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat, kaliumhydroxide, natriumhydroxide, natriumamide en natriumhydride, organische basische verbindingen zoals triëthylamine, tripropylamine, pyridine en chinoline.

- 25 De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij kamertemperatuur tot 200°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur tot 150°C, gedurende 1 tot 30 uren.

De reactie kan doelmatig worden uitgevoerd onder toevoeging van een alkalimetaaljodide zoals kaliumjodide of natriumjodide of hexamethylfosforyltriamide als reactieversneller.

- 30 De gebruikte hoeveelheid van de verbinding met de algemene formule 49 kan in het algemeen een equimolaire hoeveelheid tot een grote overmaat, bij voorkeur een equimolaire tot 5 maal de molaire hoeveelheid betrokken op de hoeveelheid van de verbinding met de algemene formule 48 zijn.

- Door de uitvoering van de het aantal koolstofatomen vergrotende reacties bij de werkwijze volgens figuur 11 [(12) of (14) → (15) (8)] en de werkwijze volgens figuur 22 [(41) → (43) → (12e) or (41) → (45) → (12f)] enkele malen te herhalen kan het gewenste carbostyrilderivaat voorgesteld door de algemene formule 41, waarin R^1 , R^2 , A, n' , X en de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrielskelet
35 dezelfde zijn zoals hierboven gedefinieerd, met het vooraf bepaalde aantal koolstofatomen bereid worden.

- Carbostyrilderivaten van de onderhavige uitvinding zijn geschikt als anti-maagzweermiddelen en zij kunnen gebruikt worden in de vorm van algemene preparaten van farmaceutische samenstellingen tezamen met gebruikelijke farmaceutische aanvaardbare dragers. Voorbeelden van de farmaceutische aanvaardbare
40 verdunningsmiddelen of versnijdingsmiddelen zoals vulstoffen, verdunningsmiddelen, bindmiddelen, bevochtigmiddelen, middelen voor het doen uiteenvallen, oppervlakte-actieve middelen en glijmiddelen.

- Er zijn geen bijzondere beperkingen met betrekking tot de toedieningseenheidsvormen en de samenstellingen kunnen gekozen worden uit elke gewenste eenheidsvorm, zoals tabletten, pillen, poeders, vloeistoffen, suspensies, emulsies, granules, capsules, suppositoria en injecties (oplossingen, suspensies en
45 dergelijke).

- Voor de vorming van tabletten kunnen dragers, die op dit gebied meestal worden gebruikt, eveneens toegepast worden, bijvoorbeeld versnijdingsmiddelen zoals lactose, sucrose, natriumchloride, glucose, ureum, zetmeel, calciumcarbonaat, kaoline, kristallijne cellulose, kiezelzuur en dergelijke, bindmiddelen
50 zoals water, ethanol, propanol, siroop, glucose-oplossing, zetmeeloplossing, gelatine-oplossing, carboxymethylcellulose, schellak, methylcellulose, calciumfosfaat en polyvinylpyrrolidon, middelen voor het doen uiteenvallen zoals gedroogd zetmeel, natriumalgiinaat, agar-agar poeder, laminaliapoeder, natriumwaterstofcarbonaat, calciumcarbonaat, esters van polyoxyethyleensorbitanvetzuren, natriumlaurylsulfaat, het monoglyceride van stearinezuur, zetmeel en lactose, middelen voor het remmen van het uiteenvallen zoals sucrose, stearine, cocosnootbater en gehydrogeneerde oliën, absorptieversnellers zoals quaternaire
55 ammoniumbasen en natriumlaurylsulfaat, bevochtigmiddelen zoals glycerol en zetmeel, adsorberende middelen zoals zetmeel, lactose, kaoline, bentoniet en colloïdaal kiezelzuur en glijmiddelen zoals gezuiverde talk, stearinezuurzouten, boorzuurpoeder en polyethyleenglycolen.

Bij de vervaardiging van tabletten kunnen deze verder bekleed worden met gebruikelijke bekledingsmaterialen tot met suiker beklede tabletten, met een gelatinefilm beklede tabletten, met tegen de invloed van maagsap beklede tabletten, met films beklede tabletten of tabletten met dubbele laag alsmede tabletten met meer dan twee lagen.

5 Voor de vorming van pillen kan elke drager, die op dit gebied bekend is en gebruikt wordt, toegepast worden, bijvoorbeeld versnijdingsmiddelen zoals glucose, lactose, zetmeel, cocosnootbater, gehydrogeeerde plantaardige oliën, kaoline en talk, bindmiddelen zoals poeder van Arabische gom, poeder van tragacanthgom, gelatine en ethanol, middelen voor het doen uiteenvallen zoals laminaria en agar-agar.

10 Voor de vorming van suppositoria kunnen dragers, die op dit gebied bekend zijn en toegepast worden, eveneens gebruikt worden, bijvoorbeeld polyethyleenglycolen, cocosnootbater, hoge alcoholen, esters van hogere alcoholen, gelatine en halfsynthetische glyceriden.

Voor de vorming van injectiepreparaten worden oplossingen en suspensies gesteriliseerd en deze zijn bij voorkeur isotoon ten opzichte van het bloed. Bij de bereiding van injectiepreparaten in de vorm van oplossingen, emulsies en suspensies, kan elke drager, die op dit gebied bekend is en gebruikt wordt, 15 eveneens toegepast worden, bijvoorbeeld water, ethanol, propyleenglycol, geëthoxyeerde isostearylalcohol, gepolyoxyeerde isostearylalcohol en polyoxyethyleensorbitanvetzuuresters. In deze gevallen kunnen geschikte hoeveelheden natriumchloride, glucose of glycerol aan de gewenste injectiepreparaten worden toegevoegd om deze isotoon te maken. Voorts kunnen de gebruikelijke oplossende middelen, buffers, analgetische middelen worden toegevoegd en voorts kunnen kleurstoffen, conserveermiddelen, parfums, 20 kruidenrijen, zoetstoffen en andere geneesmiddelen eveneens indien noodzakelijk in de gewenste preparaten worden opgenomen.

De hoeveelheid van de carbostyrylderivaten volgens de uitvinding, die in de anti-maagzuurpreparaten van de onderhavige uitvinding aanwezig zijn, is niet in het bijzonder beperkt en kan op geschikte wijze gekozen worden uit een ruim traject en is in het algemeen 1 tot 70, bij voorkeur 5 tot 50 gew.% van de totale 25 samenstelling.

De anti-maagzweermiddelen van de onderhavige uitvinding kunnen in verschillende preparaatvormen gebruikt worden afhankelijk van de leeftijd, de sekse, de aard van de symptomen en andere omstandigheden zonder enige beperking. Bijvoorbeeld kunnen tabletten, pillen, oplossingen, suspensies, emulsies, granules en capsules oraal worden toegediend; injectiepreparaten worden intraveneus afzonderlijk 30 toegediend of worden gemengd met gebruikelijke injectietransfusies, zoals glucose-oplossingen en aminezuuroplossingen toegediend; indien noodzakelijk worden de injectiepreparaten intramusculair, intracutaan, subcutaan of intraperitoneaal toegediend; suppositoria worden rectaal toegediend.

De dosering van de onderhavige anti-maagzweermiddelen kan op geschikte wijze gekozen worden afhankelijk van het gebruik, de leeftijd van de patiënt, de sekse en andere omstandigheden alsmede de 35 ernst van de symptomen en in het algemeen bevatten farmaceutische samenstellingen 0,6 tot 50 mg/kg lichaamsgewicht/dag van het carbostyrylderivaat met de algemene formule 1 of een zout daarvan. Voorts kan het werkzame bestanddeel in de toe te dienen eenheidsvorm aanwezig zijn in een hoeveelheid van 10 tot 1000 mg.

40 De onderhavige uitvinding zal nu meer in het bijzonder worden toegelicht door middel van de volgende voorbeelden, waarbij de bereiding van de verbindingen, die gebruikt worden voor de uitgangsverbindingen zullen worden aangegeven als referentievoorbeelden en de bereiding van de beoogde verbindingen als voorbeelden zullen worden vermeld.

45 *Referentievoorbeld 1*

100 g m-aminobenzoëzuur werden in 1 l ether gesuspendeerd, vervolgens werden 44,6 g β -ethoxyacrylchloride druppelsgewijze aan de oplossing onder roeren bij kamertemperatuur toegevoegd. Dit reactiemengsel werd gedurende 5 uren op 40°C gehouden, vervolgens werd het in het reactiemengsel gevormde neerslag door filtratie verzameld. De kristallen werden drie maal met water gewassen, gedroogd 50 en uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 60 g m-carboxy-N-(β -ethoxyacryloyl)aniline in de vorm van kleurloze katoenachtige kristallen. Smeltpunt: 200,5–202,0°C.

Referentievoorbeld 2

Een mengsel van 50 g methyl-3-fenylpropionaat, 51,6 g chlooracetylchloride en 250 ml dichloormethaan 55 werd tot 0°C gekoeld. Het mengsel werd bij 0 tot 10°C geroerd en 122,6 g aluminiumchloride werd geleidelijk aan het mengsel toegevoegd. Vervolgens werd het reactiemengsel bij kamertemperatuur gedurende 2 uren geroerd. Het reactiemengsel werd een nacht bewaard, daarna werd het reactiemengsel in een mengsel van

ijls en geconcentreerd zoutzuur gegoten en werd met chloroform geëxtraheerd. De chloroformlaag werd met water gewassen, gedroogd en vervolgens werd het chloroform uit het reactiemengsel door destillatie verwijderd. Het aldus verkregen residu werd gekristalliseerd door toevoeging van diisopropylether en de gevormde kristallen werden door filtratie verzameld en vervolgens uit ethanol herkristalliseerd onder vorming van 53,4 g methyl-3-(4-chlooracetylfenyl)propionaat in de vorm van naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 90,0–92,0°C.

Referentievoorbeeld 3

36,26 g methyl 3-(4-chlooracetylfenyl)propionaat werden in 300 ml geconcentreerd zwavelzuur opgelost en vervolgens werden 20,9 g rokend salpeterzuur ($d=1,52$) druppelsgewijze daaraan toegevoegd onder koelen met ijs en onder roeren. Het reactiemengsel werd verder bij kamertemperatuur gedurende 3 uren geroerd, vervolgens in ijswater gegoten en met chloroform geëxtraheerd. De chloroformlaag werd met water gewassen, gedroogd en het chloroform werd door destillatie verwijderd. Het aldus verkregen residu werd gezuiverd door kolomchromatografie met silicagel en werd vervolgens gekristalliseerd door toevoeging van ether. De gevormde kristallen werden door filtratie verzameld en uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 26,7 g methyl 3-(4-carboxy-2-nitrofenyl)propionaat in de vorm van lichtgele prisma-achtige kristallen. Smeltpunt: 120,0–122,0°C.

Referentievoorbeeld 4

Aan een oplossing, die 467 g chlooracetylchloride in 400 ml dichloormethaan bevatte, werden 735 g aluminiumchloride met telkens 1/3 deel bij een temperatuur beneden 30°C onder roeren toegevoegd. Vervolgens werden 200 g carbostyryl bij dezelfde temperatuur onder roeren toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 6 uren onder terugvloeiing verhit, vervolgens werd het reactiemengsel in een mengsel van ijs en geconcentreerd zoutzuur gegoten en werden de gevormde kristallen door filtratie verzameld. De kristallen werden met methanol en vervolgens met warme methanol gewassen onder vorming van 153 g 6-chlooracetylcarbostyryl. De moederloog werd tot droog geconcentreerd en het verkregen residu werd gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel en vervolgens uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 35,41 g 8-chlooracetylcarbostyryl in de vorm van lichtgele kristallen. Smeltpunt: 177,5–179,0°C.

30 Referentievoorbeeld 5

30 g 8-chlooracetylcarbostyryl werden met 300 ml pyridine gemengd en dit mengsel werd gedurende 2,5 uren onder roeren tot 80–90°C verwarmd. Het reactiemengsel werd met ijs gekoeld en de aldus neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld, met ether gewassen en uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 40,85 g 8-(α -pyridiniumacetyl)carbostyrylchloride in de vorm van kleurloze naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 261,5–264,0°C (ontl.).

Referentievoorbeeld 6

Aan een oplossing, die 29,5 g methyl m-aminobenzoaat in 300 ml diëthylether bevatte, werden 11,53 g β -ethoxyacrylzuurchloride druppelsgewijze onder roeren bij 17–27°C toegevoegd. Nadat de toevoeging was beëindigd werd het reactiemengsel verder gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens werden de aldus neergeslagen kristallen door filtratie verzameld. De kristallen werden met ether gewassen en de onzuivere kristallen werden in een chloroform opgelost, vervolgens werd de chloroformoplossing met 0,5 N zoutzuur, een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat in water en een verzadigde oplossing van natriumchloride in water gewassen. De chloroformoplossing werd gedroogd en vervolgens werd het chloroform door destillatie verwijderd en werd het aldus verkregen residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel en daarna uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 13,63 g m-methoxycarbonyl-N-(β -ethoxyacryloyl)-aniline in de vorm van kleurloze prisma-achtige kristallen. Smeltpunt: 108–110°C.

Referentievoorbeeld 7

- a. 60 g 6-(α -chloroacetyl)carbostyryl werden in 0,5 kg pyridine gesuspenseerd, vervolgens werd deze suspensie gedurende 2 uren bij een temperatuur van 80–90°C geroerd en vervolgens gedurende 1 uur onder koelen met ijs geroerd. De aldus neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 70 g 6-(α -pyridinium)carbostyrylchloride semihydraat in de vorm van kleurloze naaldachtige kristallen. Smeltpunt boven 300°C.
- b. 69,7 g 6-(α -pyridiniumacetyl)-carbostyrylchloride en 65 g natriumhydroxide werden in 0,6 l water opgelost en deze oplossing werd gedurende 3 uren bij 60–70°C geroerd. Vervolgens werd de pH van het reactiemengsel op ongeveer 2 ingesteld door toevoeging van geconcentreerd zoutzuur. De aldus neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en uit dimethylformamide herkristalliseerd onder vorming van 41,4 g 6-carboxycarbostyryl in de vorm van een lichtbruinachtig poedervormig product. Smeltpunt: boven 300°C.

Referentievoorbeeld 8

- Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in referentievoorbeeld 7 werd door toepassing van een geschikt uitgangspunt de volgende verbindingen verkregen.

6-carboxy-3,4-dihydrocarbostyryl
lichtgeelachtig poedervormig product (uit dimethylformamide)
smeltpunt: boven 300°C.

- 8-carboxycarbostyryl
kleurloze naaldachtige kristallen (uit methanol-chloroform)
smeltpunt: boven 320°C.

NMR (dimethylsulfoxide) 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (d, d, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 8,14 (d, d, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz, 1 H).

Referentievoorbeeld 9

- 10 g 6-carboxy-3,4-dihydrocarbostyryl en 6,0 g N-hydroxysuccinimide werden in 200 ml dioxaan gesuspenseerd. Vervolgens werd een oplossing, die 12,4 g dicyclohexylcarbodiimide die 50 ml dioxaan bevatte, druppelsgewijze onder roeren onder koelen met ijs daaraan toegevoegd. Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 4 uren bij 90°C geroerd. Nadat de reactie voltooid was, liet men het reactiemengsel tot kamertemperatuur afkoelen en werden de neergeslagen kristallen door filtratie verwijderd en vervolgens werd het verkregen filtraat tot droog geconcentreerd. Het residu werd uit dimethylformamide-ethanol herkristalliseerd onder vorming van 10,8 g succinimide 3,4-dihydrocarbostyryl-6-carboxylaet in de vorm van kleurloze, schilferachtige kristallen. Smeltpunt: 234,5–236°C.

Referentievoorbeeld 10

- 8 g m-carboxy-N-(β -ethoxyacryloyl)-aniline werden aan 80 ml geconcentreerd zwavelzuur toegevoegd, het mengsel werd gedurende 2 uren bij kamertemperatuur en vervolgens gedurende 1 uur bij 50°C geroerd. Het reactiemengsel werd in ijswater gegoten en de pH van het verkregen mengsel werd op 3–4 ingesteld door toevoeging van een 10 N natriumhydroxideoplossing in water. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en uit dimethylformamide herkristalliseerd onder vorming van 4,26 g 5-carboxycarbostyryl in de vorm van een lichtgeelachtig poedervormig product. Smeltpunt: boven 320°C.
- NMR (DMSO) 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,40–7,80 (m, 3 H), 8,69 (d, J = 9,5 Hz, 1 H).

Referentievoorbeeld 11

- 5 g methyl 3-(4-carboxy-2-nitrofenyl)-propionaat, 8,87 ml van een 2,226 N natriumhydroxide-methanoloplossing, 100 ml methanol en 1 g 5% Pd-C (50% in water) werden goed met elkaar gemend en dit mengsel werd bij normale temperatuur onder normale druk katalytisch gereduceerd. Vervolgens werd de katalysator door filtratie uit het reactiemengsel verwijderd en werd de pH van het filtraat op ongeveer 1 ingesteld door toevoeging van geconcentreerd zoutzuur. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 3,62 g 7-carboxy-3,4-dihydrocarbostyryl in de vorm van kleurloze naaldachtige kristallen. Smeltpunt: boven 320°C.
- NMR (DMSO) 2,33–2,60 (m, 2 H), 2,77–3,05 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,38–7,53 (m, 2 H), 10,15 (s, 1 H).

Referentievoorbeeld 12

10 g m-methoxycarbonyl-N-(β -ethoxyacryloyl)aniline werden geleidelijk aan 100 ml geconcentreerd zwavelzuur toegevoegd en dit mengsel werd gedurende 2 uren bij kamertemperatuur en vervolgens

gedurende 4 uren bij 45°C geroerd. Het reactiemengsel werd in ijswater gegoten en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en met water gewassen. De aldus verkregen onzuivere kristallen werden uit methanolchloroform herkristalliseerd onder vorming van 6,97 g 5-methoxycarbonylcarbostyryl. Smeltpunt: 277,5–279,0°C.

5

Referentievoorbeeld 13

2 g 5-carboxycarbostyryl werden in 30 ml water gesuspenseerd en vervolgens werd een 10 N oplossing van natriumhydroxide in water toegevoegd om kristallen op te lossen. Aan deze oplossing werden 500 g 10%^s platina-koolstof toegevoegd en dit mengsel werd met waterstofgas bij 70°C en 300–400 kPa katalytisch gereduceerd. Nadat de reactie voltooid was, werd de katalysator uit het reactiemengsel door filtratie verwijderd en vervolgens werd de pH van het filtraat op ongeveer 1 ingesteld door geconcentreerd zoutzuur toe te voegen. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 820 mg 5-carboxy-3,4-dihydrocarbostyryl in de vorm van kleurloze naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 309–311°C.

15

Referentievoorbeeld 14

2 g 5-carboxycarbostyryl werden in 100 ml methanol gesuspenseerd en het mengsel werd met waterstofchloridegas verzadigd door dit in de suspensie te borrelen en vervolgens werd het reactiemengsel gedurende 3 uren onder terugvloeiing verhit. Het reactiemengsel werd tot de helft van het oorspronkelijke volume geconcentreerd en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. De kristallen werden gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel en uit methanol-chloroform herkristalliseerd onder vorming van 230 mg 5-methoxycarbonylcarbostyryl in de vorm van een kleurloos poedervormig product. Smeltpunt: 277,5–279°C.

25 Referentievoorbeeld 15

2 g 8-(α -pyridiniumacetyl)carbostyrylchloride werden in 20 ml methanol opgelost, 1,01 g DBU (1,5-diazabicyclo[5,4,0]undecaan-5) werden toegevoegd en vervolgens werd 1 uur onder terugvloeiing verhit. Het reactiemengsel werd tot droog geconcentreerd en aan het residu werd water, chloroform en 1 N zoutzuur toegevoegd. De chloroformlaag werd met water, een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat in water en een verzadigde oplossing van natriumchloride in water in deze volgorde gewassen en gedroogd. Chloroform werd door destillatie verwijderd, het aldus verkregen residu werd door kolomchromatografie over silicagel gezuiverd en vervolgens uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 130 mg 8-methoxycarbonylcarbostyryl in de vorm van kleurloze naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 140–142°C.

35 Referentievoorbeeld 16

34 g 3-formylcarbostyryl werden in 800 ml methanol gesuspenseerd en 7,4 g natriumboorhydride werden geleidelijk onder koelen met ijs en onder roeren daaraan toegevoegd. Het reactiemengsel werd nog 3 uren onder koelen met ijs geroerd. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 33,2 g 3-hydroxymethylcarbostyryl in de vorm van kleurloze prisma-achtige kristallen. Smeltpunt: 238–239,5°C.

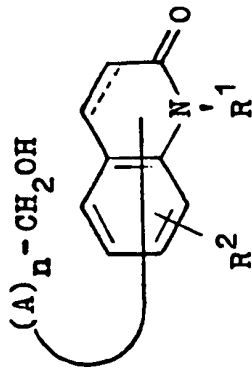
Referentievoorbeeld 17

16 g lithiaaluminiumhydride werden in 200 ml droog tetrahydrofuran gesuspenseerd en vervolgens werden 16 g 3-methoxycarbonylcarbostyryl daaraan bij kamertemperatuur onder roeren toegevoegd. Het reactiemengsel werd nog gedurende 5 uren bij kamertemperatuur geroerd. De overmaat lithiaaluminiumhydride in het reactiemengsel werd ontleed door druppelsgewijze ethylacetaat tot te voegen. Voorts werd water aan het reactiemengsel toegevoegd en werd onder een verminderde druk geconcentreerd onder vorming van een residu. Aan het residu werd verdund zwavelzuur toegevoegd, de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 3,7 g 3-hydroxymethylcarbostyryl in de vorm van kleurloze prisma-achtige kristallen. Smeltpunt: 238–239,5°C.

Referentievoorbeeld 18

Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in de referentievoorbeelden 16 en 17 werden verbindingen volgens tabel 1 bereid.

TABEL 1



Referentie- voorbeeld	R ¹	R ²	substitutieplaats van de zijketen -(A) _n -CH ₂ OH tussen de plaatsen 3 en 4	kristalvorm	oplosmiddel	smeltpunt (°C)	(A) _n
18	H	6-OCH ₃	dubbele binding	lichtgele naaldachtige kristallen	aceton	196-196	-
19	H	H	enkele binding	kleurloze prisma- achtige kristallen	ethylacetaat-hexaan	104,5-105,5	-
20	H	H	dubbele binding	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-chloroform	272-274,5	-
21	H	H	enkele binding	kleurloze naaldachtige kristallen	aceton	175,5-177,5	-
22	H	H	enkele binding	kleurloze naaldachtige kristallen	ether	221,5-222,5	-
23	H	H	dubbele binding	lichtbruine prisma- achtige kristallen	ethanol	170-171,5	0CH ₂ CH ₂ -

Referentievoorbeeld 24

Aan 5 g 3-hydroxymethylcarbostyryl werden 50 ml 47%^s waterstofbromide toegevoegd en het mengsel werd gedurende 3 uren bij 70–80°C geroerd. Na koeling van het reactiemengsel werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld en uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 6 g

5 3-broommethylcarbostyryl in de vorm van kleurloze naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 218,5–219°C (ontl.).

Referentievoorbeeld 25

3 g 3-hydroxymethylcarbostyryl werden in 100 ml chloroform gesuspenderd en vervolgens werd een oplossing, die 2 g thionylchloride in 20 ml chloroform bevat, druppelsgewijze bij kamertemperatuur onder roeren daaraan toegevoegd. Het reactiemengsel werd nog gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd onder verminderde druk geconcentreerd en het verkregen residu werd uit methanol herkristalliseerd onder vorming van kleurloze naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 204–205°C.

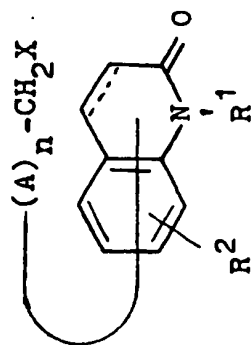
Referentievoorbeeld 26

15 2,8 g 2-chloor-3-chloormethylchinoline werden in 30 ml azijnzuur opgelost en de oplossing werd gedurende 2 uren onder terugvloeiing verhit. Het reactiemengsel werd in water gegoten en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en uit methanol herkristalliseerd onder vorming van 2,1 g 3-chloormethylcarbostyryl in de vorm van kleurloze naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 204–205°C.

20 Referentievoorbeeld 27-40

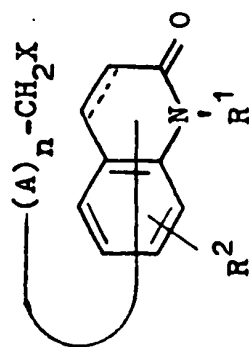
Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in de referentievoorbeelden 24–26 werden onder toepassing van een geschikt uitgangproduct de verbindingen volgens tabel 2 bereid.

TABEL 2



Referentie- voorbeeld	R ¹	R ²	X	substitutieplaats van de zijketen -(A) _n -CH ₂ OH	koolstof- koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	(A) _n
27	H	6-OCH ₃	Br	3	dubbele binding	lichtgele naaldachtige kristallen	aceton	212-212,5	-
28	H	H	Br	3	enkele binding	kleurloze naaldachtige kristallen	ethylacetaat-hexaan	138-140,5	-
29	H	H	Cl	4	dubbele binding	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-chloroform	252-254	-
30	H	H	Br	4	dubbele binding	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-chloroform	265-266	-
31	H	H	Br	6	enkele binding	kleurloze naaldachtige kristallen	aceton	190-191 (ontf.)	-
32	C ₂ H ₅	H	Br	4	dubbele binding	bruine naaldachtige kristallen	ethanol	127-130	-
33	H	6-OCH ₃	Br	4	dubbele binding	gele naaldachtige kristallen	ethanol	248-250,5 (ontf.)	-
34	H	8-Cl	Br	4	dubbele binding	bruine naaldachtige kristallen	ethanol-chloroform	206-208	-
35	H	8-C ₂ H ₅	Br	4	dubbele binding	bruin poedervormig product	dimethyl-formamide water	195,5-2,00	-
36	H	H	Cl	3	dubbele binding	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol	165,5-166	CH ₂
37	H	H	Cl	4	dubbele binding	bruine prisma-achtige kristallen	methanol	186-187	CH ₂
38	CH ₃	H	Br	3	dubbele binding			95-100	CH ₂

TABEL 2 (vervolg)



Referentie- voorbeeld	R ¹	R ²	X	substitutieplaats van de zijketen -(A) _n -CH ₂ OH	koolstof- koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	(A) _n
39	H	H	Br	4	dubbele binding	bruine naaldachtige kristallen	ethanol	173-174	CH ₂
40	H	H	Br	4	dubbele binding	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol	155-156	CH ₂ CH ₂

Referentievoorbeeld 41

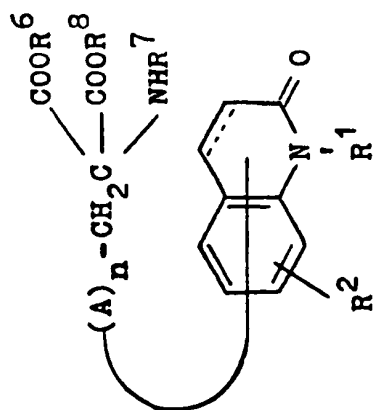
Natriumethanolaat werd uit 1,5 g natriummetaal en 150 ml gedroogde ethanol bereid, vervolgens werden 12 g diethylaceetamidemalonaat daaraan toegevoegd en werd het mengsel gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Aan dit reactiemengsel werden 12 g 4-broommethylcarbostyryl toegevoegd en vervolgens werd 5 het reactiemengsel gedurende 2 uren onder terugvloeiing verhit. Ethanol werd uit het reactiemengsel verwijderd en aan het aldus verkregen residu werd water toegevoegd om de kristallen neer te slaan. De kristallen werden door filtratie verzameld en uit ethanol herkristalliseerd onder vorming van 13 g ethyl 2-aceetamido-2-carboëthoxy-3-(2-chinolon-4-yl)propionaat in de vorm van kleurloze prisma-achtige kristallen. Smeltpunt 224–226°C (ontl.).

10

Referentievoorbeelden 42–59

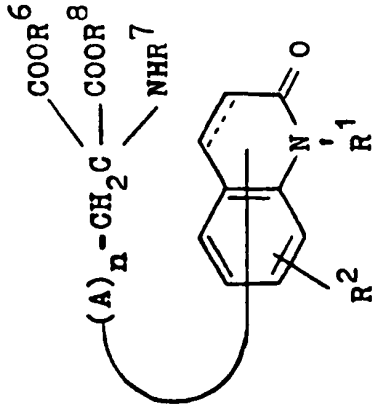
Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in referentievoorbeeld 41 werden onder toepassing van een geschikt uitgangproduct de verbindingen volgens tabel 3 bereid.

TABEL 3



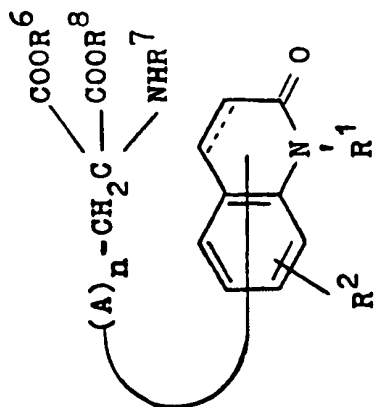
Referentie- voorbeeld	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	R ⁸	substitutieplaats van de zijketen - (A) _n -CH ₂ C(COOR ⁶)(COOR ⁸)(NHR ⁷)	koolstof- koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A)
42	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	dubbele binding	-
43	CH ₃	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	dubbele binding	-
44	H	6-OCH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	dubbele binding	-
45	CH ₃	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	dubbele binding	-
46	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	dubbele binding	-
47	-CH ₂ CH=CH ₂	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	dubbele binding	-
48	-CH ₂ CCH	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	dubbele binding	-
49	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	dubbele binding	-
50	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	dubbele binding	-
51	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	5	dubbele binding	-
52	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	6	enkele binding	-
53	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	dubbele binding	-
54	H	8-CH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	dubbele binding	-
55	H	8-Cl	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	dubbele binding	-
56	H	8-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	dubbele binding	-
57	H	6-OCH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	dubbele binding	-

TABEL 3 (vervolg)



Referentie- voorbeeld	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	R ⁸	substitueerplaatsen van de zijketen	substantieel- koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A)
58	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	COOR ⁶ /		CH ₂ CH ₂
59	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	COOR ⁶ /		CH ₂

TABEL 3 (vervolg)



Referentie- voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
42	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	228-230 (ontl.)	-
43	kleurloze schilferachtige kristallen	ethanol	190,5-192	-
44	wit poedervormig product	ethylacetaat	207-209 (ontl.)	-
45	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol	191-192,5	-
46	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol	204-205	-
47	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol	204-205	-
48	wit poedervormig product	ethanol	161-163	-
49	wit poedervormig product	ethanol	155-157	-
50	kleurloze granulaire kristallen	ethanol	210-213 (ontl.)	1/2-H ₂ O
51	kleurloos poedervormig product	ethanol	264-265 (ontl.)	-
52	kleurloze naaldachtige kristallen	ligroïne-ethanol	153-154	-
53	kleurloze prisma-achtige kristallen	ligroïne	107-110	-
54	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	211,5-212,5	-
55	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol	188-190	-
56	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	192,5-195	-
57	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	207-208,5	-
58	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	156-158	-
59	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol-water	182-183	-

Referentievoorbeld 60

- 5,6 g 2-aceetamido-2-carboëthoxy-3-(2-chinolon-3-yl)-propionaat werden in 150 ml tetrahydrofuran opgelost en vervolgens werd 0,8 g 50%'s natriumhydride in olie daaraan bij kamertemperatuur onder roeren toegevoegd. Vervolgens werden 4,5 g methyljodide druppelsgewijze aan het reactiemengsel bij kamertemperatuur toegevoegd en werd gedurende 3 uren geroerd. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel onder een verminderde druk geconcentreerd, werd het residu in water gegoten en werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit ethanol-water gaf 3,5 g ethyl 2-aceetamido-2-carboëthoxy-3-(1-methyl-2-chinolon-3-yl)-propionaat in de vorm van kleurloze schilferachtige kristallen. Smeltpunt: 190,5–192°C.
- 10 Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in referentievoorbeld 60 werden de verbindingen van de referentievoorbelden 44–47, 50, 51 en 58 bereid.

Referentievoorbeld 61

- 1,9 lithiumaluminiumhydride werden in 100 ml tetrahydrofuran gesuspendeerd, vervolgens werden 1,9 g 3-carboxycarbostyryl bij kamertemperatuur onder roeren toegevoegd en werd het reactiemengsel bij kamertemperatuur gedurende een nacht continu geroerd. De overmaat lithiumaluminiumhydride werd ontleed door druppelsgewijze toevoeging van ethylacetaat. Vervolgens werd het reactiemengsel aangezuurd door verdund zwavelzuur toe te voegen. Na verwijdering van tetrahydrofuran door destillatie onder verminderde druk werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit methanol gaf 0,5 g 3-hydroxymethylcarbostyryl in de vorm van kleurloze prisma-achtige kristallen. Smeltpunt 238–239,5°C.
- 20 Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in referentievoorbeld 61 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunct de verbindingen van de referentievoorbelden 18–23 bereid.

Referentievoorbeld 62

- 30 g acetoaceetanilide werden in 30 ml chloroform opgelost en vervolgens werd een oplossing, die 27 g broom en 30 ml chloroform bevatte, druppelsgewijze bij kamertemperatuur onder roeren daaraan toegevoegd. Na voltooiing van de toevoeging van broom werd het reactiemengsel gedurende 30 min. onder terugvloeiing verhit. Het reactiemengsel werd onder verminderde druk geconcentreerd en vervolgens werden aan het verkregen residu 70 ml geconcentreerd zwavelzuur onder roeren toegevoegd. De toevoeging werd uitgevoerd door de inhoud van de ketel binnen een temperatuurtraject van 70–75°C te houden, waarna het totale mengsel gedurende 30 min. bij 95°C werd geroerd. Het reactiemengsel werd in ijswater gegoten en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit methanol-chloroform gaf 20 g 4-broommethylcarbostyryl in de vorm van kleurloze naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 265–266°C.
- 35 Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in referentievoorbeld 62 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunct de verbindingen van de referentievoorbelden 24, 25, 27–29 en 31–38 bereid.

Referentievoorbeld 63

- 40 2,2 g 3-chloormethyl-6-methoxycarbostyryl werden in 20 ml azijnzuuranhydride opgelost, vervolgens werden 12 g kaliumacetaat toegevoegd en werd gedurende 3 uren bij 60–70°C geroerd. Het reactiemengsel werd in ijswater gegoten en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit aceton gaf 2 g 3-acetoxymethyl-6-methoxycarbostyryl in de vorm van kleurloze prisma-achtige kristallen. Smeltpunt: 166–168°C.

45

Referentievoorbeld 64

- 2 g 3-acetoxymethylcarbostyryl werden in 30 ml methanol, dat 0,6 g natriumhydroxide bevatte opgelost en het mengsel werd vervolgens gedurende 3 uren onder terugvloeiing verhit. Na verwijdering van methanol door destillatie werd aan het aldus verkregen residu water toegevoegd en vervolgens werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit aceton gaf 1,3 g 3-hydroxymethyl-6-methoxycarbostyryl in de vorm van lichtgele naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 196–197°C.
- 50 Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in referentievoorbeld 64 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunct de verbindingen van de referentievoorbelden 16 en 19–23 bereid.

Referentievoorbeeld 65

- a. In een vierhalfskolf werden 175 ml water, 10,5 g ijzer(II)sulfaat heptahydraat, 0,5 ml geconcentreerd zoutzuur en 6 g o-nitrobenzaldehyd gebracht en vervolgens werd de kolf op een waterbad tot 90°C verwarmd. Aan het reactiemengsel in de kolf werden in een keer onder roeren 25 ml geconcentreerd ammoniakwater toegevoegd en voorts werden 30 ml ammoniakwater in 3 keer om de 2 min. toegevoegd. Nadat de toevoeging van het ammoniakwater was beëindigd werd het reactiemengsel onmiddellijk aan een stoomdestillatie onderworpen. Het destillaat werd in een hoeveelheid van 250 ml in twee afzonderlijke keren verzameld. Het eerst destillaat werd gekoeld en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. De van het eerste destillaat verkregen moederloog werd met het tweede destillaat verenigd en dit mengsel werd met natriumchloride verzadigd en vervolgens met ether geëxtraheerd. Het etherextract werd met natriumsulfaat gedroogd en de ether werd door destillatie verwijderd. Het aldus verkregen residu werd verenigd met de uit het eerste destillaat neergeslagen kristallen en het mengsel werd gedroogd onder vorming van 2,9 g o-aminobenzaldehyd in de vorm van gele schilferachtige kristallen. Smeltpunt: 38–39°C.
- b. 2 g malonzuur werden in 15 ml pyridine opgelost, vervolgens werden 1,2 g o-aminobenzaldehyd en 2 ml piperidine daaraan toegevoegd en werd het mengsel gedurende 5 uren bij 90°C geroerd. Het reactiemengsel werd in een water bevattende oplossing van zoutzuur gegoten en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit methanol-chloroform gaf 1,2 g 3-carboxycarbostyryl in de vorm van kleurloze naaldachtige kristallen. Smeltpunt: boven 300°C.

20 Referentievoorbeeld 66

Aan 60 g isatine werden 140 ml azijnzuuranhydride toegevoegd en het mengsel werd gedurende 4 uren onder terugvloeiing verhit. Het reactiemengsel werd gekoeld en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en met ether gewassen onder vorming van 58 g N-acetylisatine.

- Aan een oplossing, die 30 g natriumhydroxide in 1,5 l water bevatte, werden 58 g van het bovenvermelde N-acetylisatine toegevoegd en het mengsel werd gedurende 1 uur onder terugvloeiing verhit. Vervolgens werd het reactiemengsel een bepaalde mate gekoeld, vervolgens werd geactiveerde kool toegevoegd en werd verder gedurende 30 min. onder terugvloeiing verhit. De geactiveerde kool werd uit het reactiemengsel door filtratie verwijderd terwijl het mengsel nog warm was en de moederloog werd gekoeld, vervolgens werd 6 N zoutzuur aan de moederloog toegevoegd om de pH daarvan op 3–4 in te stellen. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld, met water gewassen en gedroogd onder vorming van 45 g 4-carboxycarbostyryl. Smeltpunt: boven 300°C.

Referentievoorbeeld 67

- a. Onder koelen met ijs en onder roeren werden 322 ml fosforoxychloride druppelsgewijze aan 96 ml N,N-dimethylformamide toegevoegd. Bij dezelfde temperatuur werden 67,5 g acetanilide toegevoegd en werd het mengsel gedurende 18,5 uren bij 75°C geroerd. Het reactiemengsel werd op ijs gegoten en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en gedroogd. Herkristallisatie uit ethylacetaat gaf 55,2 g 2-chloor-3-formylcarbostyryl in de vorm van gele naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 149–151°C.
- b. Aan 37 g 2-chloor-3-formylchinoline werden 600 ml 4 N zoutzuur toegevoegd en het mengsel werd gedurende 1 uur onder terugvloeiing verhit. Nadat het reactiemengsel was gekoeld werden de neergeslagen kristallen daaruit door filtratie verzameld en uit ethanol-chloroform herkristalliseerd onder vorming van 34 g 3-formylcarbostyryl in de vorm van lichtgele naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 308–309°C.
- c. 2,7 g 3-formylcarbostyryl werden in 150 ml tetrahydrofuran opgelost en vervolgens werd 0,8 g 50%’s natriumhydride in olie bij kamertemperatuur onder roeren daaraan toegevoegd. Vervolgens werden 4,5 g methyljodide bij kamertemperatuur gedurende 3 uren druppelsgewijze toegevoegd. Het reactiemengsel werd onder verminderde druk geconcentreerd, het aldus verkregen residu werd in water gegoten en neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit methanol gaf 1,7 g 1-methyl-3-formylcarbostyryl in de vorm van geelbruine naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 211–214°C.

50 Referentievoorbeeld 68

- Onder roeren werden bij 0°C 64,4 ml fosforoxychloride druppelsgewijze aan 11,6 ml N,N-dimethylformamide toegevoegd. Bij dezelfde temperatuur werden 18,4 g N-fenyl-3-chloorpropionamide daaraan toegevoegd en het mengsel werd nog gedurende 10 uren bij 75–80°C geroerd. Het reactiemengsel werd in ijswater gegoten en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit methanol gaf 6,7 g 2-chloor-3-chloormethylchinoline in de vorm van kleurloze prisma-achtige kristallen. Smeltpunt: 116–118°C.

Referentievoorbeeld 69

17 g 4-formylcarbostyryl, 18 g N-acetylglycine, 7 g watervrij natriumacetaat en 100 ml azijnzuur werden tot 100°C verhit onder vorming van een homogene oplossing, waarna de oplossing gedurende 1,5 uren onder terugvloeiing werd verhit. Na koeling van het reactiemengsel, werd het reactiemengsel in koud water gegoten en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. De kristallen werden met koud water gewassen en vervolgens uit ethanol-chloroform herkristalliseerd onder vorming van 10 g 4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-chinolinideen)-2-methyl-5-oxazolone.1/2-hydraat. Smeltpunt: 275–277°C (ontl.).

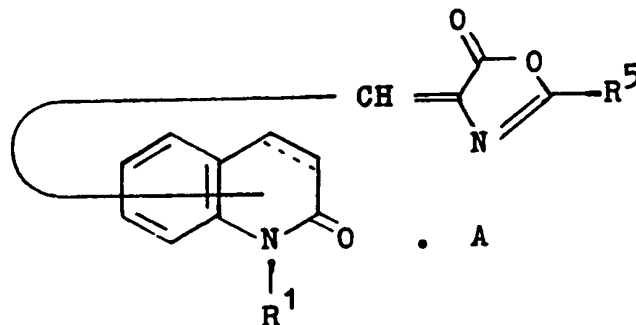
Referentievoorbeelden 70 en 71

10 Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in referentievoorbeeld 69 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunt de verbindingen volgens tabel 4 bereid.

TABEL 4

15

20



25

30

35

Referentie- voorbeeld	R ¹	R ⁵	substitutie- plaats van de zijketen	koolstof- koolstof- binding tussen de plaatsen 3 en 4	kristalvorm (oplosmiddel)	smeltpunt (°C)
70	CH ₃		3	dubbele binding	oranje naaldachtige kristallen (ethanol- chloroform) [zout:A=1/ 2.H ₂ O]	265–266 (ontl.)
71	CH ₃	-CH ₃	3	dubbele binding	roodbruine naaldachtige kristallen [ethanol]	200–203 (ontl.)

Voorbeeld 1

Aan 5 g ethyl 2-aceetamido-2-carboxy-3-(2-chinolon-4-yl)propionaat werden 150 ml 20%'s zoutzuur toegevoegd en het mengsel werd gedurende 9 uren onder terugvloeiing verhit. Het reactiemengsel werd onder verminderde druk geconcentreerd en het residu werd uit ethanol-water herkristalliseerd onder vorming
5 van 3,2 g 2-amino-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuurhydrochloridehydraat in de vorm van kleurloze prisma-achtige kristallen. Smeltpunt: 220–225°C (ontl.).

Voorbeeld 2

1,6 g 2-amino-3-(2-chinolon-3-yl)-propionzuur hydrochloride en 2,4 g kaliumcarbonaat werden in 60 ml
10 aceton met 30 ml water opgelost en vervolgens werd aan dit mengsel een oplossing, die 1,2 g p-chloorbenzoylchloride in 10 ml aceton bevatte, druppelsgewijze onder roeren en onder koelen met ijs toegevoegd. De reactie werd onder koelen met ijs gedurende 2 uren voortgezet. Na verwijdering van het aceton door destillatie werd aan het residu water toegevoegd om de onoplosbare bestanddelen door filtratie te verwijderen. Het filtraat werd aangezuurd door toevoeging van zoutzuur en de neergeslagen kristallen
15 werden door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit ethanol-water gaf 1,5 g 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 270–271,5°C (ontl.).

Voorbeeld 3

1,5 g 2-amino-3-(6-methoxy-2-chinolon-3-yl)propionzuurhydrochloride werden opgelost in een oplossing, die
20 0,8 g natriumhydroxide in 25 ml water bevatte, waarna onder koelen met ijs onder roeren 1 g p-chloorbenzoylchloride druppelsgewijze werd toegevoegd. De reactie werd uitgevoerd door een water bevattende oplossing van 1 N natriumhydroxide en p-chloorbenzoylchloride op geschikte wijze toe te voegen tot het uitgangproduct uit het reactiemengsel verdwenen is door een monster van het reactie-
25 mengsel volgens dunne-laag-chromatografie te controleren. Na voltooiing van de reactie werd het reactie-mengsel met zoutzuur aangezuurd en werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld. De kristallen werden met ether gewassen en vervolgens uit methanol-water herkristalliseerd onder vorming van 0,7 g 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(6-methoxy-2-chinolon-3-yl)propionzuur in de vorm van een geel poedervormig product. Smeltpunt: 234,5–236°C (ontl.).

30 Voorbeeld 4

2 g 2-amino-3-(6-hydroxy-2-chinolon-3-yl)propionzuurhydrochloride werden in 50 ml 1-methyl-2-pyrrolidon gesuspenseerd, vervolgens werden 2,2 g 3-(4-chloorbenzoyl)benzoxazoline-2-thion daaraan toegevoegd en werd gedurende 3 dagen bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd in ijswater gegoten en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. De kristallen werden in een water bevattende
35 oplossing van 1 N natriumhydroxide opgelost, vervolgens werd met 10%'s zoutzuur aangezuurd en werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld. De kristallen werden gedroogd en met chloroform gewassen. Herkristallisatie uit methanol-water gaf 1,5 g 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(6-hydroxy-2-chinolon-3-yl)propionzuur in de vorm van een lichtgeel poedervormig product. Smeltpunt: 223–227°C (ontl.).

40 Voorbeeld 5

1,2 g 2-amino-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur, 1,3 g DCC (dicyclohexylcarbodiimide) en 1,0 g p-chloorbenzoëzuur werden in 10 ml dioxaan gesuspenseerd en de suspensie werd gedurende 5 uren bij 60–70°C geroerd. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie verwijderd, vervolgens werd aan het residu ether toegevoegd en werden de neergeslagen kristallen door filtratie verwijderd. Het
45 filtraat werd geconcentreerd en het verkregen residu werd in chloroform opgelost en met water en met een verzadigde oplossing van natriumchloride in water gewassen. De chloroformlaag werd met natriumsulfaat gedroogd en vervolgens werd het oplosmiddel door destillatie verwijderd. Het residu werd uit ethanol-water herkristalliseerd onder vorming van 350 mg 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 270–271°C (ontl.).

50

Voorbeeld 6

1,2 g 2-amino-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur en 8,0 ml triëthylamine werden in 10 ml tetrahydrofuran gesuspenseerd, vervolgens werd onder roeren bij kamertemperatuur een oplossing, die 1,0 g diëthylchlor-
55 fosfaat in 10 ml tetrahydrofuran bevatte, druppelsgewijze daaraan toegevoegd en werd het reactiemengsel gedurende 3 uren bij kamertemperatuur geroerd. Aan dit reactiemengsel werd druppelsgewijze een oplossing, die 1,0 g p-chloorbenzoëzuur in 10 ml tetrahydrofuran bevatte, toegevoegd en het totale reactiemengsel werd verder gedurende 10 uren bij kamertemperatuur geroerd. Na voltooiing van de reactie

de neergeslagen kristallen door filtratie verwijderd, werd het filtraat geconcentreerd en werd bij het residu een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat in water gegoten, waarna het chloroform werd geëxtraheerd. De organische laag werd met water en met een verzadigde oplossing van natriumchloride in water gewassen en met natriumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie verwijderd en het residu werd herkristalliseerd uit ethanol-water onder vorming van 0,9 g 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 270–271,5°C (ontl.).

Voorbeeld 7

Aan een oplossing, die 4,84 g p-chloorbenzoëzuur en 4 ml triëthylamine in 50 ml dimethylformamide bevatte, werd druppelsgewijze een oplossing, die 3,87 g isobutylchloroformiaat in 2 ml dimethylformamide bevatten, toegevoegd. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 30 min. geroerd, vervolgens werd een oplossing, die 6,03 g 2-amino-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur in 3 ml dimethylformamide bevatte, druppelsgewijze daaraan toegevoegd en gedurende 30 min. bij kamertemperatuur en vervolgens gedurende 1 uur bij 50–60°C geroerd. Het reactiemengsel werd in een grote hoeveelheid van een verzadigde oplossing van natriumchloride in water gegoten, met chloroform geëxtraheerd, met water gewassen en gedroogd. Het oplosmiddel wordt door destillatie verwijderd en verkregen onzuivere kristallen werden uit ethanol-water herkristalliseerd onder vorming van 3,7 g 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 270–271°C (ontl.).

20 Voorbeeld 8

Aan 100 ml ethanol werden 1,66 g ethyl p-chloorbenzoaat, 0,5 g natriumethanolaat en 2,0 g 2-amino-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur toegevoegd en het gehele mengsel werd in een autoclaaf gebracht. De reactie werd onder een druk van 11000 kPa bij 140–150°C gedurende 6 uren uitgevoerd. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel gekoeld en onder een verminderde druk geconcentreerd. Het residu werd in 200 ml chloroform opgelost, met een 1%’s oplossing van kaliumcarbonaat in water, verdund zoutzuur en water in deze volgorde gewassen en vervolgens werd de chloroformlaag met natriumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie verwijderd en het residu werd uit ethanol-water herkristalliseerd onder vorming van 300 mg 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 270–271,5°C (ontl.).

30

Voorbeelden 9–32

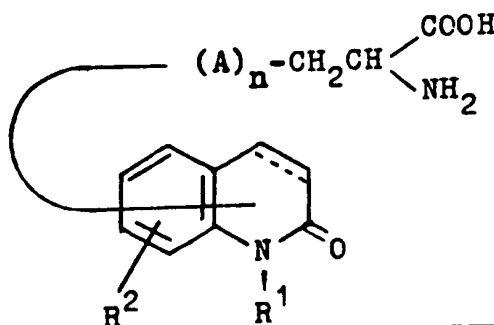
Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in voorbeeld 1 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunt de verbinding in tabel 5 bereid.

35

TABEL 5

40

45



50

9

H

H

3

dubbele binding

wit poedervormig product

55 10

CH₃

H

3

dubbele binding

witte granulaire kristallen

Voorbeeld	R ¹	R ²	substitutieplaats van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen	kristalvorm
50			$\begin{array}{l} \diagup \text{COOH} \\ \text{-(A)}_n\text{-CH}_2\text{CH} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$	3 en 4	
9	H	H	3	dubbele binding	wit poedervormig product
55 10	CH ₃	H	3	dubbele binding	witte granulaire kristallen

TABEL 5 (vervolg)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Voorbeeld	R ¹	R ²	substitutieplaats van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	kristalvorm
			$ \begin{array}{l} \text{COOH} \\ / \\ \text{-(A)}_n\text{-CH}_2\text{CH} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array} $		
11	H	6-OCH ₃	3	dubbele binding	kleurloos poedervormig product
12	H	6-OH	3	dubbele binding	geelachtig poedervormig product
13	H	H	4	enkele binding	kleurloos poedervormig product
14	CH ₃	H	4	dubbele binding	kleurloze prismaachtige kristallen
15	C ₂ H ₅	H	4	dubbele binding	wit poedervormig product
16	-CH ₂ CH=CH ₂	H	4	dubbele binding	kleurloze prismaachtige kristallen
17	-CH ₂ C=CH	H	4	dubbele binding	wit poedervormig product
18	-CH ₂	H	4	dubbele binding	wit poedervormig product
19	H	H	5	dubbele binding	kleurloos poedervormig product
20	H	8-OCH ₃	5	dubbele binding	kleurloos poedervormig product
21	H	8-OH	5	dubbele binding	kleurloos poedervormig product
22	H	H	6	enkele binding	kleurloze granulaire kristallen
23	H	H	3	enkele binding	wit poedervormig product
24	-C ₂ H ₅	H	3	dubbele binding	wit poedervormig product
25	-n-C ₄ H ₉	H	4	dubbele binding	wit poedervormig product
26	H	8-CH ₃	4	dubbele binding	wit poedervormig product
27	H	6-OCH ₃	4	dubbele binding	wit poedervormig product
28	H	8-Cl	4	dubbele binding	wit poedervormig product
29	H	8-C ₂ H ₅	4	dubbele binding	wit poedervormig product

TABEL 5 (vervolg)

5

10

15

Voorbeeld	R ¹	R ²	substitutieplaats van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	kristalvorm
15			$\begin{array}{l} \diagup \text{COOH} \\ \text{-(A)}_n\text{-CH}_2\text{CH} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$	tussen de plaatsen 3 en 4	
30	H	6-OH	4	dubbele binding	wit poedervormig product
31	H	H	4	dubbele binding	wit poedervormig product
32	H	H	4	dubbele binding	wit poedervormig product

25

TABEL 5

30

35

40

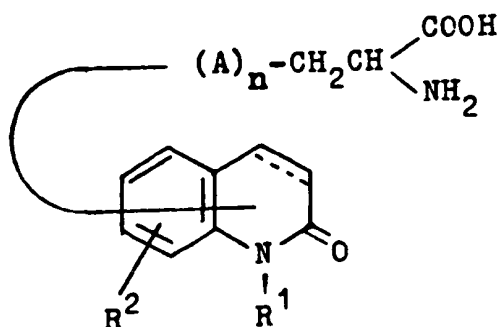
Voorbeeld	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	type van het zout	(A) _n
9	methanol-aceton	271-272 (ontl.)	HCl	-
10	ethanol	218-255 (ontl.)	HCl	-
11	water	293-295 (ontl.)	HCl.1/2-H ₂ O	-
12	water	> 300	HBr	-
13	ethanol-ether	237-238 (ontl.)	HCl.1/4-H ₂ O	-
14	ethanol	175-178 (ontl.)	HCl.H ₂ O	-
15	methanol	255-260 (ontl.)	HCl	-
16	ethanol	166-171 (ontl.)	HCl.H ₂ O	-
17	methanol	218-221 (ontl.)	H ₂ O	-
18	ethanol	166-169 (ontl.)	HCl	-
19	water	> 300	HCl	-
20	water	257-260 (ontl.)	HCl.H ₂ O	-
21	methanol-ether	290-292 (ontl.)	HBr.1/2-H ₂ O	-
22	methanol-ether	283-285 (ontl.)	HCl	-

55

TABEL 5 (vervolg)

5

10



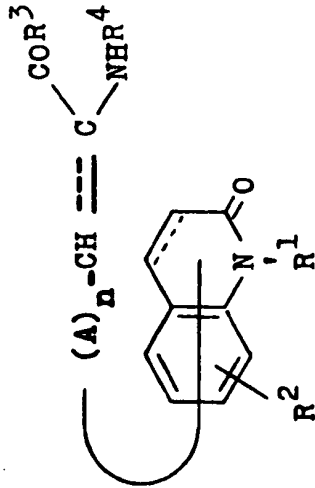
Voorbeeld	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	type van het zout	(A) _n
23	ethanol	208–210 (ontl.)	HCl	–
24	ethanol	244–246 (ontl.)	HCl	–
25	ethanol	168–170 (ontl.)	HCl.2/3-H ₂ O	–
20 26	ethanol	229–231 (ontl.)	HCl.2/3-H ₂ O	–
27	ethanol	246–248 (ontl.)	HCl.2/3-H ₂ O	–
28	ethanol	260–261 (ontl.)	HCl	–
29	ethanol	> 320	HCl.1/3-H ₂ O	–
30	dimethylformamide-	> 300	HCl	–
25	water			
31				CH ₂ CH ₂ (+)
32	water	296–298 (ontl.)	HCl	CH ₂

30 (+) NMR δ (DMSO) 8,60 (2H, b, s), 7,00–8,00 (4H, m), 6,52 (1H, s), 3,80–4,10 (1H, m) 2,70–3,10 (2H, m), 1,50–2,20 (4H, m).

Voorbeelden 33–126

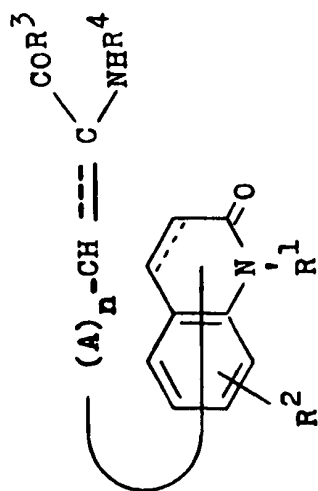
Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in een van de voorbeelden 2 en 5–8 werden onder
 35 toepassing van een geschikt uitgangproduct de in tabel 6 vermelde verbindingen bereid.

TABEL 6



Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen / COR ³ / NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
33	H	H	OH	COCH ₃	3	dubbele binding -CH ₂ CH	-
34	H	H	OH	COC ₂ H ₅	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
35	H	H	OH	CO-	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
36	H	H	OH	CO-	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
37	H	H	OH	CO-	3	enkele binding	-CH ₂ CH <
38	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH.cbz*	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
39	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
40	CH ₃	H	OH	CO-	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
41	H	H	OH	CO-	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
42	H	H	OH	CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <

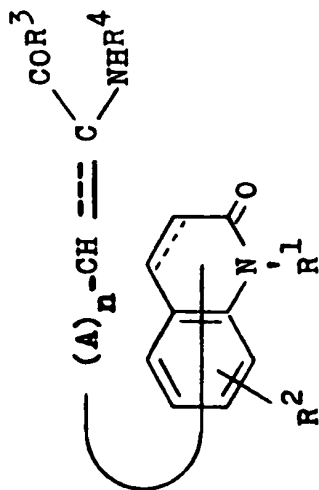
TABEL 6 (vervolg)



Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH---C<	(A) _n
43	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
44	H	H	OCH ₃	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
45	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH.cbz*	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
46	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
47	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	enkele binding	-CH ₂ CH<	-
48	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (Cl)	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
49	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-

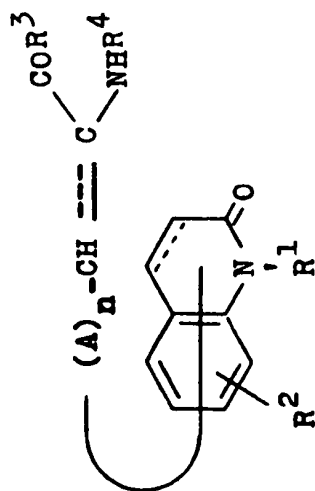
(* cbz: -COOCH₂- : carboxybenzyl)

TABEL 6 (vervolg)



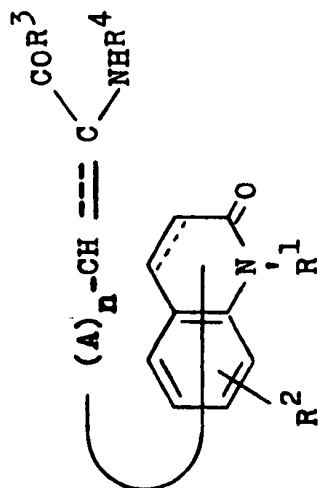
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen / COR ³ / NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
50	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Br	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
51	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -OCH ₃	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
52	H	H	OH	CO-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₂ -CH ₃	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
53	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -CH ₃	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
54	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (Cl) ₂	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
55	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <

TABEL 6 (vervolg)



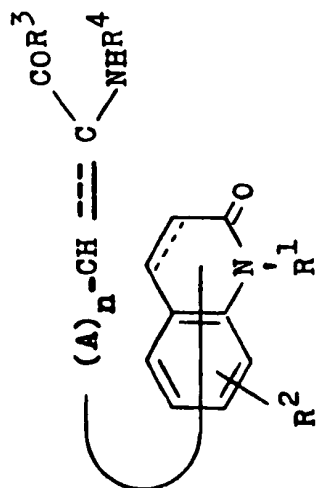
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	substituenten	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C<	(A) _n
56	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -NH ₂	4	-COR ³ -NHR ⁴	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
57	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	-COR ³ -NHR ⁴	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
58	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	-COR ³ -NHR ⁴	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
59	-CH ₂ CH CH ₂	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	-COR ³ -NHR ⁴	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
60	-CH ₂ CCH	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	-COR ³ -NHR ⁴	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
61	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	-COR ³ -NHR ⁴	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
62	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	5	-COR ³ -NHR ⁴	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
63	H	8-OCH ₃	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	5	-COR ³ -NHR ⁴	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-

TABEL 6 (vervolg)



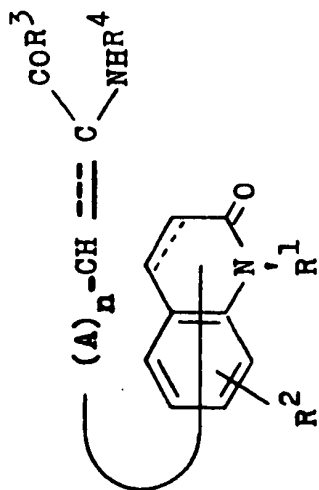
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaatsen van de zijketen / COR ³ / NHR ⁴	substitutieplaatsen van de zijketen / COR ³ / NHR ⁴	substitutieplaatsen van de zijketen / COR ³ / NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C<	(A) _n
64	H	8-OH	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	5	5	5	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
65	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	6	6	6	enkele binding	-CH ₂ CH<	-
66	H	H	OH	H	3	3	3	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
67	CH ₃	H	OH	H	3	3	3	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
68	H	6-OCH ₃	OH	H	3	3	3	dubbele binding	-CHCH<	-
69	H	6-OH	OH	H	3	3	3	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
70	H	H	OH	H	4	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
71	H	H	OH	H	4	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
72	CH ₃	H	OH	H	4	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
73	C ₂ H ₅	H	OH	H	4	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
74	-CH ₂ CH ₂	H	OH	H	4	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
75	-CH ₂ C=CH	H	OH	H	4	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
76	-CH ₂ -C ₆ H ₄	H	OH	H	4	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
77	H	H	OH	H	5	5	5	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
78	H	8-OCH ₃	OH	H	5	5	5	dubbele binding	-CHCH<	-

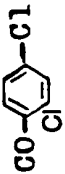
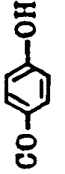
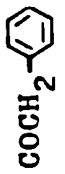
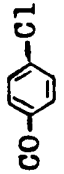
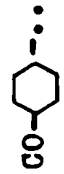
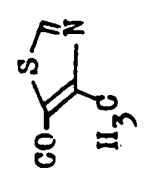

TABEL 6 (vervolg)



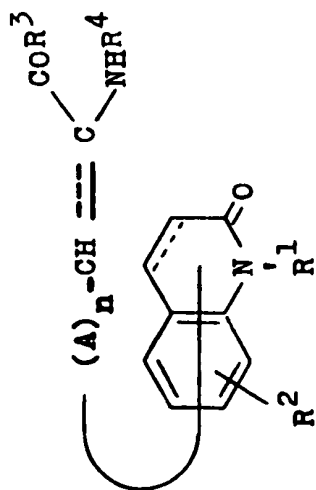
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	substituenten	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH---C <	(A) _n
79	H	8-OH	OH	H	5		dubbele binding	<-CH ₂ CH >	-
80	H	H	OH	H	6		enkele binding	<-CH ₂ CH >	-
81	H	8-OCH ₃	OH	COCH ₃	5		dubbele binding	<-CH=CH >	-
82	H	6-OCH ₃	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3		dubbele binding	<-CH ₂ CH >	-
83	H	6-OH	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3		dubbele binding	<-CH ₂ CH >	-
84	H	H	OH	H	3		enkele binding	<-CH ₂ CH >	-
85	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -CH ₃	4		dubbele binding	<-CH ₂ CH >	-
86	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	3		dubbele binding	<-CH ₂ CH >	-
87	H	H	OC ₂ H ₅	CO-C ₆ H ₄ -OCH ₃	3		dubbele binding	<-CH ₂ CH >	-
88	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl			dubbele binding	<-CH ₂ CH >	-

TABEL 6 (vervolg)



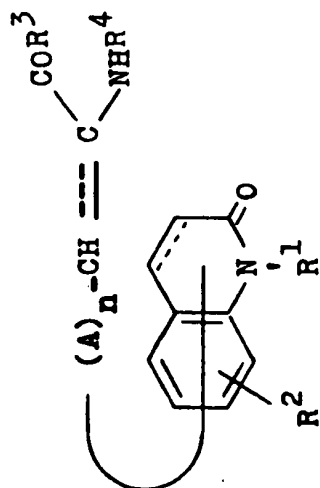
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
89	H	H	OH	CO- 	4	dubbele binding	-
90	H	H	OH	CO- 	4	dubbele binding	-
91	H	H	OH	COCH ₂ - 	4	dubbele binding	-
92	H	8-CH ₃	OH	CO- 	4	dubbele binding	-
93	H	H	OH	CO-  -...-CH ₂ NH ₂	4	dubbele binding	-
94	H	H	OH	CO- 	4	dubbele binding	-
95	H	H	OH	CO- 	4	dubbele binding	-

TABEL 6 (vervolg)



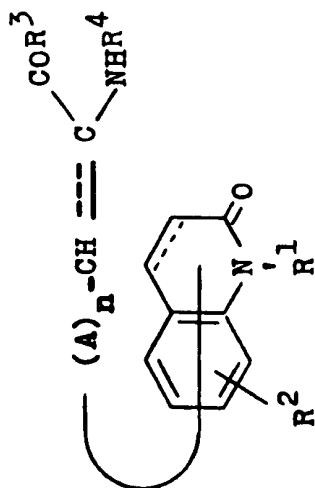
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C<	(A) _n
96	H	H	OH	CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
97	H	H	OH	COCH ₂ -	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
98	CH ₃	H	OH	CO-	3	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
99	C ₂ H ₅	H	OH	CO-	3	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
100	C ₂ H ₅	H	OH	CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
101	H	H	NH ₂	CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
102	H	H	-NHCH ₂ -	CO...CO ₂ CH ₃ CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
103	H	H	-NHCH ₂ -	CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-

TABEL 6 (vervolg)



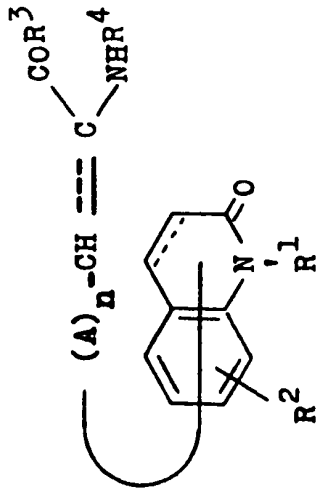
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen / COR ³ / NHR ⁴	substitutieplaats van de zijketen / COR ³ / NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C<	(A) _n
104	CH ₃	H	OH	COCH ₃	3	3	dubbele binding	-CH=CH	-
105	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	3	dubbele binding	-CH=CH	-
106	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₁₁	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
107	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -O	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
108	n-C ₄ H ₉	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4	dubbele binding	-CH=CH	-
109	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	3	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
110	C ₂ H ₅	H	OH	COCH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
111	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4	dubbele binding	-CHCH	-

TABEL 6 (vervolg)



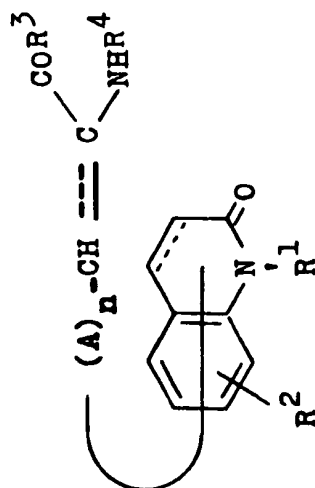
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C<	(A) _n
112	H	H	OH	-CO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NHCOOCH ₂ -C ₆ H ₄ -CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
113	H	H	OH	-CO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NHCOOCH ₂ -C ₆ H ₄ -CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
114	H	H	OH	-CO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NHCOOCH ₂ -C ₆ H ₄ -CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
115	H	H	OH	-CO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NHCOOCH ₂ -C ₆ H ₄ -CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
116	H	H	OH	-CO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NHCOOCH ₂ -C ₆ H ₄ -CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
117	H	H	OCH ₂ COOCH ₃	-CO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NHCOOCH ₂ -C ₆ H ₄ -CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
118	H	H	OCH ₂ CO-	-CO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NHCOOCH ₂ -C ₆ H ₄ -CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
119	H	H	OCH ₂ OCC(CH ₃) ₃	-CO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NHCOOCH ₂ -C ₆ H ₄ -CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
120	H	8-Cl	OH	-CO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NHCOOCH ₂ -C ₆ H ₄ -CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-

TABEL 6 (vervolg)



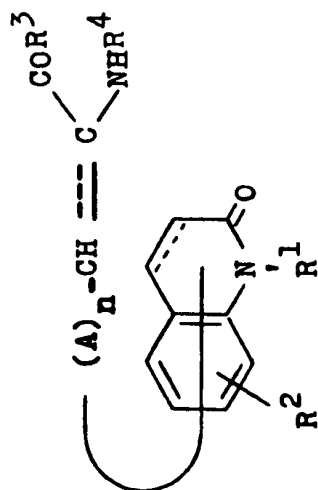
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	-(A) _n -CH=C	CO R ³	NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C	(A) _n
121	H	6-OH	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH	-
122	H	6-OCH ₃	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH	-
123	H	8-C ₂ H ₅	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH	-
124	H	6-OCO-C ₆ H ₄ -Cl	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH	-
125	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH	CH ₂
126	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH	CH ₂

TABEL 6



Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
33	lichtgeel poedervormig product	water	228-231 (ontl.)	-
34	wit poedervormig product	water	212-215 (ontl.)	-
35	wit poedervormig product	methanol	261-264 (ontl.)	-
36	wit poedervormig product	ethanol	255-257,5 (ontl.)	-
37	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethylacetaat-hexaan	255-257,5 (ontl.)	-
38	wit poedervormig product	ethanol-ether	190-192 (ontl.)	-
39	wit poedervormig product	methanol	250-253 (ontl.)	-
40	wit poedervormig product	ethanol	246-247,5 (ontl.)	-
41	wit poedervormig product	ethanol	249-251 (ontl.)	-
42	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	280-282 (ontl.)	H ₂ O
43	wit poedervormig product	methanol-chloroform	288-290 (ontl.)	1/2-H ₂ O
44	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-chloroform	275-276,5 (ontl.)	1/2-H ₂ O
45	witte katoen-achtige kristallen	methanol	250-252 (ontl.)	1/2-H ₂ O
46	wit poedervormig product	methanol	270-271 (ontl.)	HBr.1/2-H ₂ O
47	wit poedervormig product	methanol-water	256-257 (ontl.)	-
48	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-water	265-267 (ontl.)	-
49	wit poedervormig product	methanol-water	270,5-271,5 (ontl.)	1/4-H ₂ O
50	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	287-288,5 (ontl.)	1/2-H ₂ O
51	wit poedervormig product	aceton-water	259-261 (ontl.)	-
52	wit poedervormig product	methanol	256-258 (ontl.)	-
53	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	287-289 (ontl.)	1/2-H ₂ O

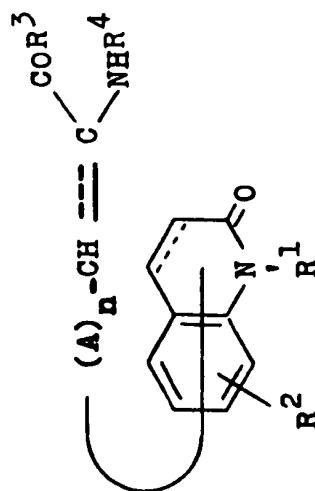
TABEL 6 (vervolg)



Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
54	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	278-280 (ontl.)	-
55	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	290-291 (ontl.)	-
56	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	240-242 (ontl.)	-
57	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol	247-249 (ontl.)	-
58	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	134-138	1/2-H ₂ O**
59	lichtgeel poedervormig product	ethylacetaat	130-135	-
60	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-water	271-272 (ontl.)	H ₂ O
61	wit poedervormig product	methanol-water	230-231 (ontl.)	H ₂ O
62	kleurloze naaldachtige kristallen	dimethylformamide-water	> 300	-
63	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	299-300 (ontl.)	-
64	kleurloos poedervormig product	dimethylformamide-water	> 300	-
65	kleurloos poedervormig product	ethanol	251-252 (ontl.)	-
66	wit poedervormig product	methanol-aceton	271-272 (ontl.)	HCl
67	wit granulair product	ethanol	218-225 (ontl.)	HCl
68	kleurloos poedervormig product	water	293-295 (ontl.)	HCl. 1/2-H ₂ O
69	geelachtig poedervormig product	water	> 300	HBr
70	kleurloos poedervormig product	ethanol-ether	237-238 (ontl.)	HCl. 1/4-H ₂ O
71	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol-water	220-225 (ontl.)	HCl.H ₂ O
72	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	175-178 (ontl.)	HCl.H ₂ O
73	wit poedervormig product	methanol	255-260 (ontl.)	HCl

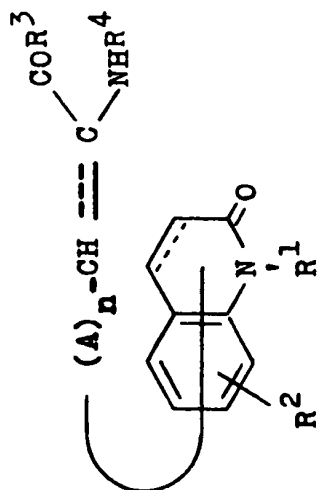
** NMW δ (DMSO): 1,17 (3H, t), 3,99-3,70 (2H, m), 4,18 (2H, q, J=7 Hz), 4,50-5,80 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,10-8,00 (8H, m), 8,88 (1H, d, J=7,5 Hz).

TABEL 6



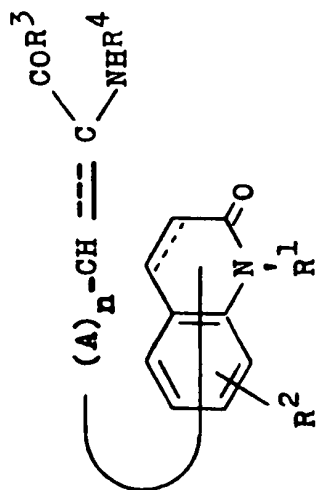
Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
74	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	166-171 (ontl.)	HCl.H ₂ O
75	wit poedervormig product	methanol	218-221 (ontl.)	H ₂ O
76	wit poedervormig product	ethanol	166-169 (ontl.)	HCl
77	kleurloos poedervormig product	water	> 300	HCl
78	kleurloos poedervormig product	water	257-260 (ontl.)	HCl.H ₂ O
79	kleurloos poedervormig product	methanol-ether	290-292 (ontl.)	HBr.1/2-H ₂ O
80	kleurloze granulaire kristallen	methanol-ether	283-285 (ontl.)	HCl
81	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol	264-265 (ontl.)	1/2-H ₂ O
82	geelachtig poedervormig product	methanol-water	234,5-236 (ontl.)	-
83	lichtgeel poedervormig product	methanol-water	223-227 (ontl.)	-
84	wit poedervormig product	ethanol	208-210 (ontl.)	HCl
85	wit poedervormig product	ethanol-ether	284-286 (ontl.)	1/2-H ₂ O
86	wit poedervormig product	ethanol-water	200-205 (ontl.)	1/4-H ₂ O
87	wit poedervormig product	ethylacetaat-ethanol	206-208,5 (ontl.)	-
88	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	278-279 (ontl.)	-
89	wit poedervormig product	water	281-282 (ontl.)	-
90	wit poedervormig product	ethanol	305,5-306,5 (ontl.)	2/3-H ₂ O
91	lichtgeel poedervormig product	ethanol	271,5-272,5 (ontl.)	H ₂ O
92	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	278-279 (ontl.)	-
93	wit poedervormig product	water	320 (ontl.)	-
94	wit poedervormig product	methanol	261-263 (ontl.)	1/2-H ₂ O

TABEL 6 (vervolg)



Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
95	wit poedervormig product	ethanol	298-299 (ontl.)	1/2-H ₂ O
96	wit poedervormig product	ethanol-water	283-286 (ontl.)	1/2-H ₂ O
97	wit poedervormig product	ethanol-water	280,5-282,5 (ontl.)	H ₂ O
98	lichtgeel poedervormig product	ethanol	234,5-236 (ontl.)	-
99	wit poedervormig product	ethanol	208-211	-
100	wit poedervormig product	ethanol	226-228 (ontl.)	-
101	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	> 300	-
102	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	298-299 (ontl.)	-
103	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	303-305 (ontl.)	-
104	geelbruin poedervormig product	ethanol-chloroform	241,5-242,5 (ontl.)	-
105	wit poedervormig product	ethanol-water	275-280 (ontl.)	1/2-H ₂ O
106	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol-water	220,5-222 (ontl.)	-
107	wit poedervormig product	ethylacetaat-hexaan	135-137 (ontl.)	1/3-H ₂ O
108	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol-water	180,5-182	-
109	lichtgele naaldachtige kristallen	ethanol-chloroform	258-260 (ontl.)	-
110	wit poederachtig product	ethanol	212,5-214 (ontl.)	-
111	wit poedervormig product	ethanol-water	227,5-229 (ontl.)	-
112	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	254-256 (ontl.)	1/2-H ₂ O
113	wit poedervormig product	ethanol-water	293,5-294,5 (ontl.)	1.4-H ₂ O
114	wit poedervormig product	ethanol-water	279-280 (ontl.)	1/2-H ₂ O
115	wit poedervormig product	ethanol-water	284-285,5 (ontl.)	2/3-H ₂ O

TABEL 6 (vervolg)

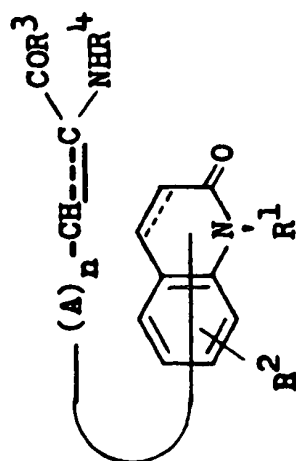


Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
116	wit poedervormig product	ethanol-water	276-277 (ontl.)	1/2-H ₂ O
117	witte granulaire kristallen	ethanol	202,5-204,5	-
118	wit poedervormig product	ethanol-chloroform	256-257,5 (ontl.)	-
119	wit poedervormig product	ethanol	217-220 (ontl.)	-
120	lichtgele prisma-achtige kristallen	ethanol-chloroform	261-262 (ontl.)	-
121	lichtbruin poedervormig product	dimethylformamide-water	315,5-318 (ontl.)	1/2-H ₂ O
122	wit poederachtig product	ethanol-water	294-295 (ontl.)	-
123	wit poederachtig product	ethanol-water	278-280 (ontl.)	-
124	wit poedervormig product	ethanol-water	302-303 (ontl.)	-
125	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	279,5-280,5 (ontl.)	-
126	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	295-296 (ontl.)	-

Voorbeelden 127-220

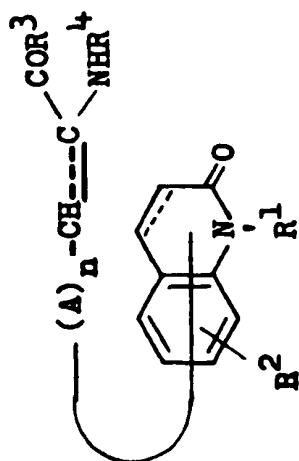
Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in voorbeeld 3 werden onder toepassing van een geschikt uitgangproduct de in tabel 7 vermelde verbindingen bereid.

TABEL 7



Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
127	H	H	OH	COCH ₃	3	dubbele binding	-
128	H	H	OH	COC ₂ H ₅	3	dubbele binding	-
129	H	H	OH	CO-C ₆ H ₁₁	3	dubbele binding	-
130	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅	3	dubbele binding	-
131	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	enkele binding	-
132	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH.cbz*	3	dubbele binding	-
133	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	3	dubbele binding	-
134	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	dubbele binding	-
135	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -OCH ₃	3	dubbele binding	-
136	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅	4	dubbele binding	-

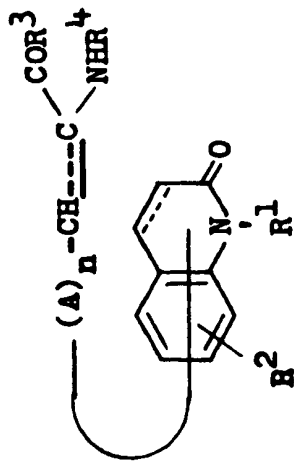
TABEL 7 (vervolg)



Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	substituenten	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
137	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	-	dubbele binding	-
138	H	H	OCH ₃	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	-	dubbele binding	-
139	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH.cbz*	4	-	dubbele binding	-
140	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	4	-	dubbele binding	-
141	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	-	enkele binding	-
142	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (Cl)	4	-	dubbele binding	-
143	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	-	dubbele binding	-
144	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Br	4	-	dubbele binding	-

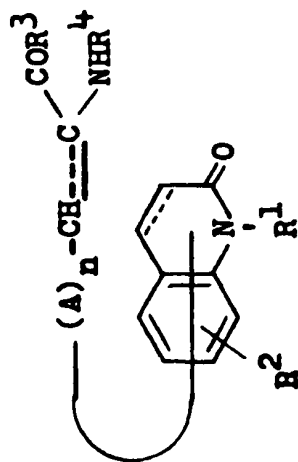
(* cbz: -COOCH₂- : carboxybenzyl)

TABEL 7 (vervolg)



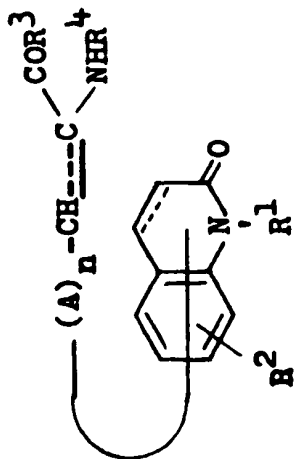
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaatsen van de zijketen / COR ³ -(A) _n -CH=C \ NHR ⁴	koolstof- koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C\ (A) _n
145	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -CH ₃	4	dubbele binding	-CH ₂ CH\ -
146	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -CH ₃	4	dubbele binding	-CH ₂ CH\ -
147	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -CH ₃ H ₃ C	4	dubbele binding	-CH ₂ CH\ -
148	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (Cl) ₂	4	dubbele binding	-CH ₂ CH\ -
149	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -NO ₂	4	dubbele binding	-CH ₂ CH\ -
150	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -NH ₂	4	dubbele binding	-CH ₂ CH\ -

TABEL 7 (vervolg)



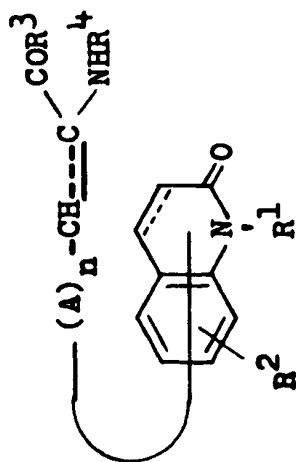
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen / COR ³ \ -(A) _n -CH ₂ -C \ NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH ₂ -C _{<}	(A) _n
151	CH ₃	H	OH	CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH _{<}	-
152	C ₂ H ₅	H	OH	CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH _{<}	-
153	-CH ₂ CH =CH ₂	H	OH	CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH _{<}	-
154	-CH ₂ C=CH	H	OH	CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH _{<}	-
155	-CH ₂ -	H	OH	CO-	4	dubbele binding	-CH ₂ CH _{<}	-
156	H	H	OH	CO-	5	dubbele binding	-CH ₂ CH _{<}	-
157	H	8-OCH ₃	OH	CO-	5	dubbele binding	-CH ₂ CH _{<}	-
158	H	8-OH	OH	CO-	5	dubbele binding	-CH ₂ CH _{<}	-
159	H	H	OH	CO-	6	enkele binding	-CH ₂ CH _{<}	-

TABEL 7 (vervolg)



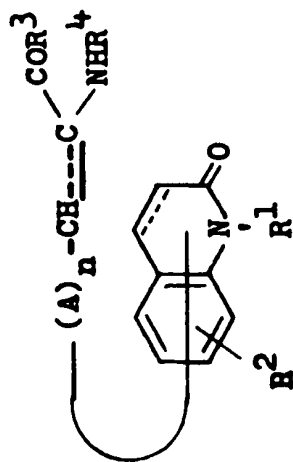
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	substituenten	koolestof-koolestofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=CH-	(A) _n
160	H	H	OH	H	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
161	CH ₃	H	OH	H	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
162	H	6-OCH ₃	OH	H	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
163	H	6-OH	OH	H	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
164	H	H	OH	H	4		enkele binding	-CH ₂ CH	-
165	H	H	OH	H	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
166	CH ₃	H	OH	H	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
167	C ₂ H ₅	H	OH	H	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
168	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH	H	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
169	-CH ₂ C=CH	H	OH	H	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
170	-CH ₂ -	H	OH	H	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
171	H	H	OH	H	5		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
172	H	8-OCH ₃	OH	H	5		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
173	H	8-OH	OH	H	5		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
174	H	H	OH	H	6		enkele binding	-CH ₂ CH	-
175	H	8-OCH ₃	OH	COCH ₃	5		dubbele binding	-CH=CH	-

TABEL 7 (vervolg)



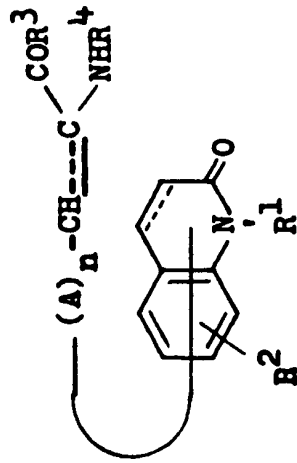
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen / COR ³ / NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
176	H	6-OCH ₃	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
177	H	6-OH	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
178	H	H	OH	H	3	enkele binding	-CH ₂ CH <
179	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -CH ₃	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
180	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -OCH ₃	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
181	H	H	OC ₂ H ₅	CO-OCH ₃	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
182	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl		dubbele binding	-CH ₂ CH <
183	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
184	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -OH	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <

TABEL 7 (vervolg)



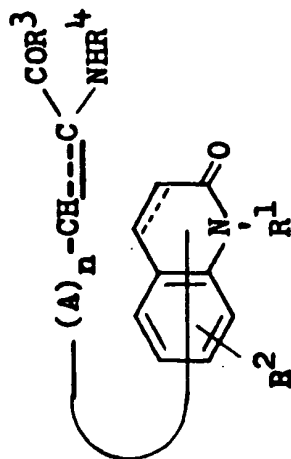
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	CO-R ³ / NHR ⁴	substof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C<	(A) _n
185	H	H	OH	COCH ₂ -	4		dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
186	H	8-CH ₃	OH	CO-	4		dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
187	H	H	OH	CO-	4		dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
188	H	H	OH	CO-	4		dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
189	H	H	OH	CO-	4		dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
190	H	H	OH	CO-	4		dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
191	H	H	OH	COCH ₂ -	4		dubbele binding	-CH ₂ CH<	-

TABEL 7 (vervolg)



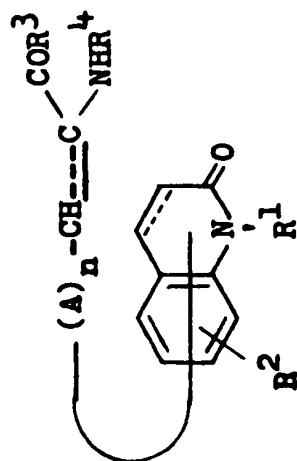
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
					$\begin{array}{l} \text{COR}^3 \\ \diagup \\ \text{---C} \\ \diagdown \\ \text{NHR}^4 \end{array}$		
					$\begin{array}{l} \text{COR}^3 \\ \diagup \\ \text{---CH---C} \\ \diagdown \\ \text{NHR}^4 \end{array}$		
192	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₄	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
193	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
194	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (OH) ₂	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
195	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (OH) ₂	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
196	H	H	-NHCH ₂ -C ₆ H ₁₀ -COOH	-...COOH	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
197	H	H	-NHCH ₂ -C ₆ H ₁₀ -COOH	-...COOH	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
198	CH ₃	H	OH	COCH ₃	3	dubbele binding	-CH=CH
199	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	dubbele binding	-CH=CH
200	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₁₀	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
201	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₇ O	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <

TABEL 7 (vervolg)



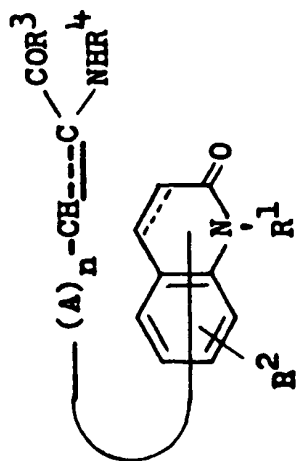
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	substitutieplaats van de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
202	n-C ₄ H ₉	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<
203	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	dubbele binding	-CH=CH
204	C ₂ H ₅	H	OH	COCH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<
205	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₅	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<
206	H	H	-CO-C ₆ H ₄ -CH ₂ NHCOOCH ₂ -C ₆ H ₅		4	dubbele binding	-CH ₂ CH<
207	H	H	OH	CO-C ₃ H ₅	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<
208	H	H	OH	CO-C ₄ H ₇	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<
209	H	H	OH	CO-C ₆ H ₁₁	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<

TABEL 7 (vervolg)



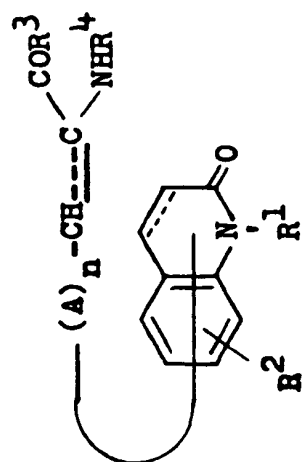
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	-(A) _n -CH---C	CO-R ³	NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH---C<	(A) _n
210	H	H	OH	CO-C ₆ H ₁₁	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
211	H	H	OCH ₂ COOCH ₃	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
212	H	H	OCH ₂ CO-	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
213	H	H	OCH ₂ OCC(CH ₃) ₃ O	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
214	H	8-Cl	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
215	H	6-OH	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
216	H	6-OCH ₃	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
217	H	8-C ₂ H ₅	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH<	-
218	H	6-OOC-C ₆ H ₄ -Cl	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4			dubbele binding	-CH ₂ CH<	-

TABEL 7 (vervolg)



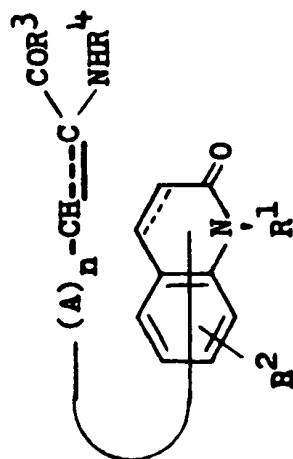
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C<	(A) _n
219	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	CH ₂ CH ₂
220	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	CH ₂

TABEL 7



Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
127	lichtgeel poedervormig product	water	228-231 (ontl.)	-
128	wit poedervormig product	water	212-215 (ontl.)	-
129	wit poedervormig product	methanol	261-264 (ontl.)	-
130	wit poedervormig product	ethanol	255-257,5 (ontl.)	-
131	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethylacetaat-hexaan	201,5-203,5 (ontl.)	-
132	wit poedervormig product	ethanol-ether	190-192 (ontl.)	-
133	wit poedervormig product	methanol	250-253 (ontl.)	-
134	wit poedervormig product	ethanol	246-247,5 (ontl.)	-
135	wit poedervormig product	ethanol	249-251 (ontl.)	-
136	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	280-282 (ontl.)	H ₂ O
137	wit poedervormig product	methanol-chloroform	288-290 (ontl.)	1/2-H ₂ O
138	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-chloroform	275-276,5 (ontl.)	12-H ₂ O
139	witte katoen-achtige kristallen	metanol	250-252 (ontl.)	1/2-H ₂ O
140	wit poedervormig product	methanol	270-271 (ontl.)	HBr. 1/2-H ₂ O
141	wit poedervormig product	methanol-water	256-257 (ontl.)	-
142	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-water	265-267 (ontl.)	-
143	wit poedervormig product	methanol-water	270,5-271,5 (ontl.)	1/4-H ₂ O
144	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	287-288,5 (ontl.)	1/2-H ₂ O
145	wit poedervormig product	aceton-water	259-261 (ontl.)	-
146	wit poedervormig product	methanol	256-258 (ontl.)	-
147	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	287-289 (ontl.)	1/2-H ₂ O
148	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	278-280 (ontl.)	-

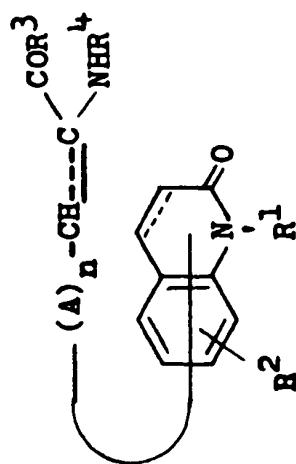
TABEL 7 (vervolg)



Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
149	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	290-291 (ontl.)	-
150	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	240-242 (ontl.)	-
151	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol	247-249 (ontl.)	-
152	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	134-138	1/2-H ₂ O(+++)
153	lichtgeel poedervormig product	ethylacetaat	130-135	-
154	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-water	271-272 (ontl.)	H ₂ O
155	wit poedervormig product	methanol-water	230-231 (ontl.)	H ₂ O
156	kleurloze naaldachtige kristallen	dimethylformamide-water	> 300	-
157	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	299-300 (ontl.)	-
158	kleurloos poedervormig product	dimethylformamide-water	> 300	-
159	kleurloos poedervormig product	dimethylformamide-water	251-252 (ontl.)	-
160	wit poedervormig product	ethanol	271-272 (ontl.)	HCl
161	wit granulair product	methanol-aceton	218-225 (ontl.)	HCl
162	kleurloos poedervormig product	water	293-295 (ontl.)	HCl. 1/2-H ₂ O
163	geelachtig poedervormig product	water	> 300	HBr
164	kleurloos poedervormig product	ethanol-ether	237-238 (ontl.)	HCl. 1/4-H ₂ O
165	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol-water	220-225 (ontl.)	HCl.H ₂ O
166	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	175-178 (ontl.)	HCl.H ₂ O
167	wit poedervormig product	methanol	255-260 (ontl.)	HCl
168	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	166-171 (ontl.)	HCl.H ₂ O

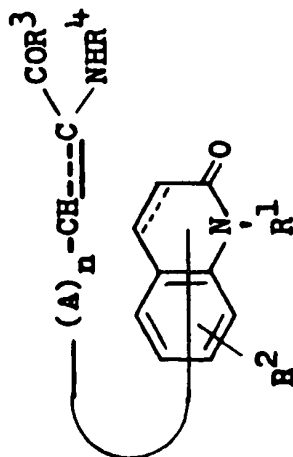
(+++)
 NMR δ (DMSO): 1,17 (3H, t), 3,00-3,70 (2H, m), 4,18 (2H, q, J=7 Hz), 4,50-5,80 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,10-8,00 (8H, m), 8,88 (1H, d, J=7,5 Hz).

TABEL 7 (vervolg)



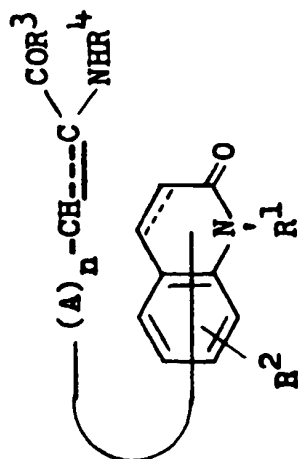
Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
169	wit poeervormig product	methanol	218-221 (ontl.)	H ₂ O
170	wit poedervormig product	ethanol	166-169 (ontl.)	HCl
171	kleurloos poedervormig product	water	> 300	HCl
172	kleurloos poedervormig product	water	257-260 (ontl.)	HCl.H ₂ O
173	kleurloos poedervormig product	methanol-ether	290-292 (ontl.)	HBr. 1/2-H ₂ O
174	kleurloze granulaire kristallen	methanol-ether	283-285 (ontl.)	HCl
175	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol	264-265 (ontl.)	1/2-H ₂ O
176	wit poedervormig product	ethanol-water	270-271,5 (ontl.)	-
177	lichtgeel poedervormig product	methanol-water	223-227 (ontl.)	-
178	wit poedervormig product	ethanol	208-210 (ontl.)	HCl
179	wit poedervormig product	ethanol-ether	284-286 (ontl.)	1/2-H ₂ O
180	wit poedervormig product	ethanol-water	200-205 (ontl.)	1/4-H ₂ O
181	wit poedervormig product	ethylacetaat-ethanol	206-208,5 (ontl.)	-
182	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	278-279 (ontl.)	-
183	wit poedervormig product	water	281-282 (ontl.)	-
184	wit poedervormig product	ethanol	305,5-306,5 (ontl.)	2/3-H ₂ O
185	lichtgeel poedervormig product	ethanol	271,5-272,5 (ontl.)	H ₂ O
186	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	278-279 (ontl.)	-
187	wit poedervormig product	water	320 (ontl.)	-
188	wit poedervormig product	methanol	261-263 (ontl.)	1/2-H ₂ O
189	wit poederachtig product	ethanol	298-299 (ontl.)	1/2-H ₂ O
190	wit poedervormig product	ethanol-water	283-286 (ontl.)	1/2-H ₂ O

TABEL 7 (vervolg)



Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
191	wit poedervormig product	ethanol-water	280,5-282,5 (ontl.)	H ₂ O
192	lichtgeel poedervormig product	ethanol	234,5-236 (ontl.)	-
193	wit poedervormig product	ethanol	208-211	-
194	wit poedervormig product	ethanol	226-228 (ontl.)	-
195	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	> 300	-
196	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	298-299 (ontl.)	-
197	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	303-305 (ontl.)	-
198	geelbruin poedervormig product	ethanol-chloroform	241,5-242,5 (ontl.)	-
199	wit poedervormig product	ethanol-water	275-280 (ontl.)	1/2-H ₂ O
200	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol-water	220,5-222 (ontl.)	-
201	wit poedervormig product	ethylacetaat-hexaan	135-137 (ontl.)	1/3-H ₂ O
202	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol-water	180,5-182	-
203	lichtgele naaldachtige kristallen	ethanol-chloroform	258-260 (ontl.)	-
204	wit poederachtig product	ethanol	212,5-214 (ontl.)	-
205	wit poedervormig product	ethanol-water	227,5-229 (ontl.)	-
206	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	254-256 (ontl.)	1/2-H ₂ O
207	wit poedervormig product	ethanol-water	293,5-294,5 (ontl.)	1/4-H ₂ O
208	wit poedervormig product	ethanol-water	279-280 (ontl.)	1/2-H ₂ O
209	wit poedervormig product	ethanol-water	284-285,5 (ontl.)	2/3-H ₂ O
210	wit poedervormig product	ethanol-water	276-277 (ontl.)	1/2-H ₂ O
211	witte granulaire kristallen	ethanol	202,5-204,5	-
212	wit poedervormig product	ethanol-chloroform	256-257,5 (ontl.)	-

TABEL 7 (vervolg)

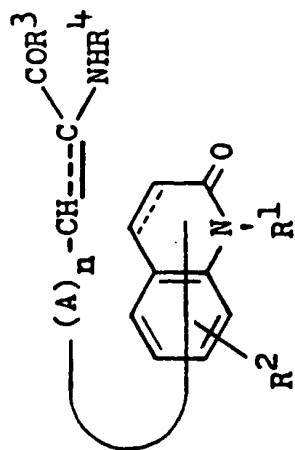


Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
213	wit poedervormig product	ethanol	217-220 (ontl.)	-
214	lichtgele prisma-achtige kristallen	ethanol-chloroform	261-262 (ontl.)	-
215	lichtbruin poedervormig product	dimethylformamide-water	315,5-318 (ontl.)	1/2-H ₂ O
216	wit poederachtig product	ethanol-water	294-295 (ontl.)	-
217	wit poederachtig product	ethanol-water	278-280 (ontl.)	-
218	wit poedervormig product	ethanol-water	302-303 (ontl.)	-
219	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	279,5-280,5 (ontl.)	-
220	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	295-296 (ontl.)	-

Voorbeelden 221–314

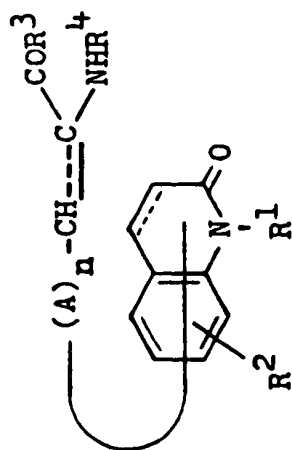
Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in voorbeeld 4 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunt de in tabel 8 vermelde verbindingen bereid.

TABEL 8



Voorbeeld	R^1	R^2	R^3	R^4	substitutieplaats van de zijketen	-(A) _n -CH=C	CO ³ / NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C	(A) _n
221	H	H	OH	COCH ₃	3	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
222	H	H	OH	COC ₂ H ₅	3	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
223	H	H	OH	CO-C ₆ H ₁₁	3	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
224	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅	3	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
225	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	3		enkele binding	-CH ₂ CH	-
226	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH.cbz*	3	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
227	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	3	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
228	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
229	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -OCH ₃	3	3		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
230	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅	4	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-

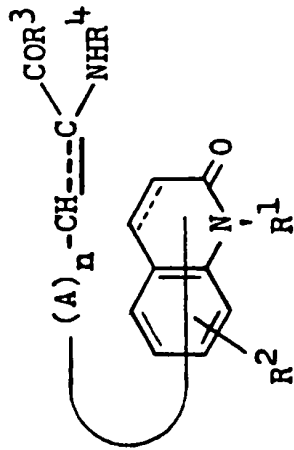
TABEL 8 (vervolg)



Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaatsen van de zijketen / COR ³ \ -(A) _n -CH---C \ NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH---C\ (A) _n
231	H	H	OH		4	dubbele binding	-CH ₂ CH\ -
232	H	H	OCH ₃		4	dubbele binding	=CH ₂ CH -
233	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH.cbz*	4	dubbele binding	-CH ₂ CH\ -
234	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	4	dubbele binding	-CH ₂ CH\ -
235	H	H	OH		4	enkele binding	-CH ₂ CH\ -
236	H	H	OH		4	dubbele binding	-CH ₂ CH\ -
237	H	H	OH		4	dubbele binding	-CH ₂ CH\ -

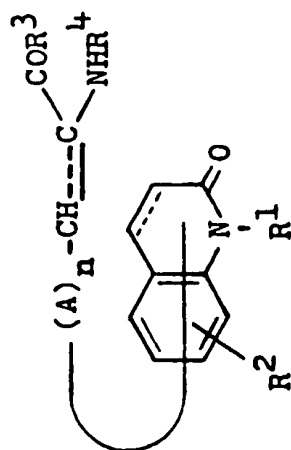
(* cbz: -COOCH₂-: carboxybenzyl)

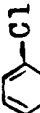
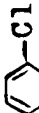
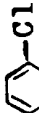



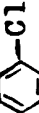

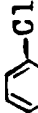

TABEL 8 (vervolg)



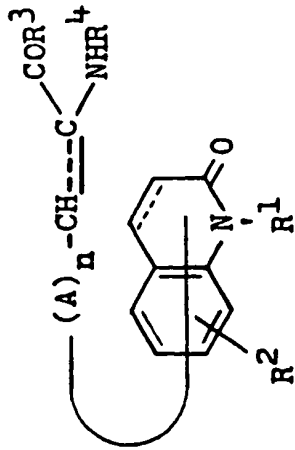
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen / COR ³ / NHR ⁴	substitutieplaats van de koolstof- koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
238	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Br	4	dubbele binding	-
239	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -CH ₃	4	dubbele binding	-
240	H	H	OH	CO-C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₂ -CH ₃	4	dubbele binding	-
241	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (H ₃ C)-CH ₃	4	dubbele binding	-
242	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (Cl) ₂	4	dubbele binding	-
243	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (NO ₂)	4	dubbele binding	-
244	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (NH ₂)	4	dubbele binding	-


TABEL 8 (vervolg)



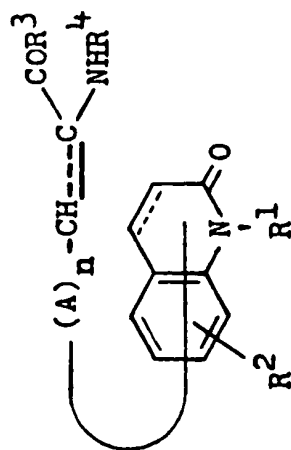
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	substitutieplaats van de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
245	CH ₃	H	OH	CO-  -Cl	4	dubbele binding	-
246	C ₂ H ₅	H	OH	CO-  -Cl	4	dubbele binding	-
247	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH	CO-  -Cl	4	dubbele binding	-
248	-CH ₂ C=CH	H	OH	CO-  -Cl	4	dubbele binding	-
249	-CH ₂ - 	H	OH	CO-  -Cl	4	dubbele binding	-
250	H	H	OH	CO-  -Cl	5	dubbele binding	-
251	H	8-OCH ₃	OH	CO-  -Cl	5	dubbele binding	-
252	H	8-OH	OH	CO-  -Cl	5	dubbele binding	-
253	H	H	OH	CO-  -Cl	6	enkele binding	-
254	H	H	OH	H	3	dubbele binding	-

TABEL 8 (vervolg)



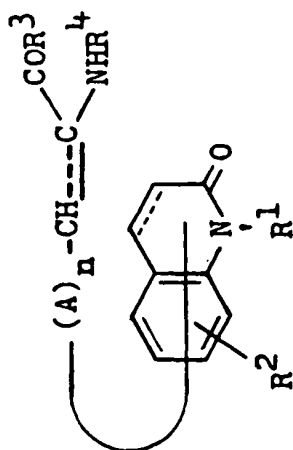
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaatsen van de zijketen -(A) _n -CH=C	substituenten COR ³ NHR ⁴	koolstof- koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C<	(A) _n
255	CH ₃	H	OH	H	3		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
256	H	6-OCH ₃	OH	H	3		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
257	H	6-OH	OH	H	3		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
258	H	H	OH	H	4		enkele binding	<-CH ₂ CH<	-
259	H	H	OH	H	4		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
260	CH ₃	H	OH	H	4		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
261	C ₂ H ₅	H	OH	H	4		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
262	-CH ₂ CH =CH ₂	H	OH	H	4		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
263	-CH ₂ C=CH	H	OH	H	4		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
264	-CH ₂		OH	H	4		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
265	H	H	OH	H	5		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
266	H	8-OCH ₃	OH	H	5		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
267	H	8-OH	OH	H	5		dubbele binding	<-CH ₂ CH<	-
268	H	H	OH	H	6		enkele binding	<-CH ₂ CH<	-
269	H	8-OCH ₃	OH	COCH ₃	5		dubbele binding	<-CH=CH<	-

TABEL 8 (vervolg)



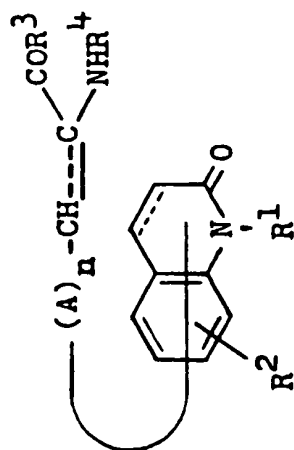
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitueerplaats van de zijketen	substitueerplaats van de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
270	H	6-OCH ₃	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
271	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
272	H	H	OH	H	3	enkele binding	-CH ₂ CH <
273	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -CH ₃	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
274	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
275	H	H	OC ₂ H ₅	CO-C ₆ H ₄ -CH ₃	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
276	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
277	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (Cl) ₂	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <

TABEL 8 (vervolg)



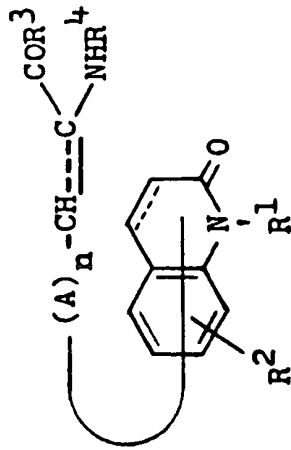
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	-(A) _n -CH=C	COR ³ / NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C	(A) _n
278	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -OH	4	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
279	H	H	OH	COCH ₂ -C ₆ H ₅	4	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
280	H	8-CH ₃	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
281	H	H	OH	CO-C ₆ H ₁₀ -CH ₂ NH ₂	4	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
282	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -S-N H ₃ C	4	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
283	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -N	4	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
284	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -N-O-C ₆ H ₄ -Cl	4	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-
285	H	H	OH	COCH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	4	4		dubbele binding	-CH ₂ CH	-

TABEL 8 (vervolg)



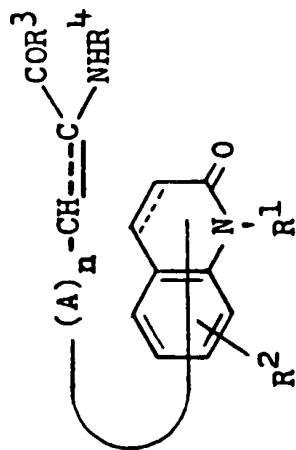
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaatsen van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
286	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₅	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
287	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	dubbele binding	-CH ₂ CH <
288	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₅	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
289	H	H	NH ₂	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
290	H	H	-NHCH ₂ -C ₆ H ₄ -CO ₂ CH ₃	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
291	H	H	-NHCH ₂ -C ₆ H ₄ -COOH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <
292	CH ₃	H	OH	COCH ₃	3	dubbele binding	-CH=CH
293	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	dubbele binding	-CH=CH
294	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₅	4	dubbele binding	-CH ₂ CH <

TABEL 8 (vervolg)



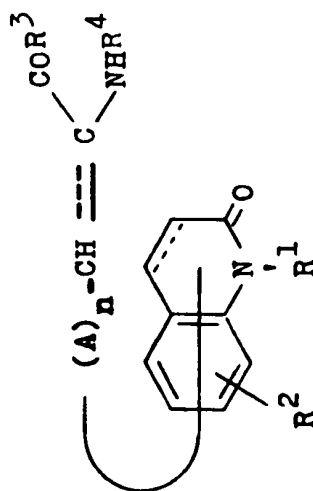
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitueerplaats van de zijketen / COR ³ / NHR ⁴	-(A) _n -CH=C	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH=C	(A) _n
304	H	H	OH	CO-C ₆ H ₁₁	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH	-
305	H	H	OCH ₂ COOCH ₃	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH	-
306	H	H	OCH ₂ CO-C ₆ H ₄	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH	-
307	H	H	OCH ₂ OCC(CH ₃) ₃	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH	-
308	H	8-Cl	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH	-
309	H	6-OH	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH	-
310	H	6-OCH ₃	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH	-
311	H	8-C ₂ H ₅	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	4	dubbele binding	-CH ₂ CH	-

TABEL 8 (vervolg)



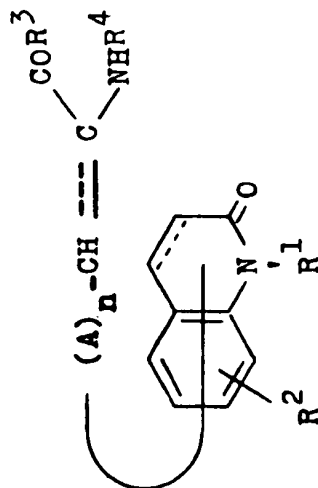
Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	(A) _n
					$\begin{array}{l} \text{COR}^3 \\ \diagup \\ \text{---C---} \\ \diagdown \\ \text{NHR}^4 \end{array}$		
312	H	6-OCO-C ₆ H ₄ -ClOH		CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	-
313	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	CH ₂ CH ₂
314	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	dubbele binding	CH ₂

TABEL 8



Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
221	lichtgeel poedervormig product	water	228-231 (ontl.)	-
222	wit poedervormig product	water	212-215 (ontl.)	-
223	wit poedervormig product	methanol	261-264 (ontl.)	-
224	wit poedervormig product	ethanol	255-257,5 (ontl.)	-
225	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethylacetaat-hexaan	201,5-203,5 (ontl.)	-
226	wit poedervormig product	ethanol-ether	190-192 (ontl.)	-
227	wit poedervormig product	methanol	250-253 (ontl.)	-
228	wit poedervormig product	ethanol	246-247,5 (ontl.)	-
229	wit poedervormig product	ethanol	249-251 (ontl.)	-
230	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	280-282 (ontl.)	H ₂ O
231	wit poedervormig product	methanol-chloroform	288-290 (ontl.)	1/2-H ₂ O
232	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-chloroform	275-276,5 (ontl.)	1/2-H ₂ O
233	witte katoen-achtige kristallen	methanol	250-252 (ontl.)	1/2-H ₂ O
234	wit poedervormig product	methanol	270-271 (ontl.)	HBr. 1/2-H ₂ O
235	wit poedervormig product	methanol-water	256-257 (ontl.)	-
236	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-water	265-267 (ontl.)	-
237	wit poedervormig product	methanol-water	270,5-271,5 (ontl.)	1/4-H ₂ O
238	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	287-288,5 (ontl.)	1/2-H ₂ O
239	wit poedervormig product	aceton-water	259-261 (ontl.)	-
240	wit poedervormig product	methanol	256-258 (ontl.)	-
241	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	287-289 (ontl.)	1/2-H ₂ O
242	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	278-280 (ontl.)	-

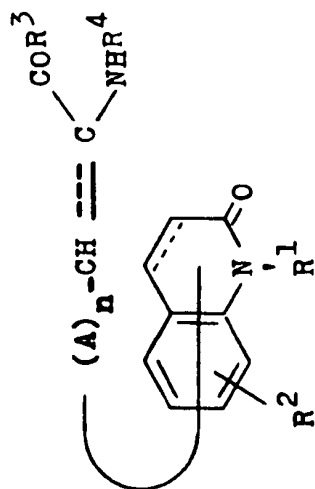
TABEL 8 (vervolg)



Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
243	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	290-291 (ontl.)	-
244	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	240-242 (ontl.)	-
245	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol	247-249 (ontl.)	-
246	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	134-138	1/2-H ₂ O(++++)
247	lichtgeel poedervormig product	ethylacetaat	130-135	-
248	kleurloze naaldachtige kristallen	methanol-water	271-272 (ontl.)	H ₂ O
249	wit poedervormig product	methanol-water	230-231 (ontl.)	H ₂ O
250	kleurloze naaldachtige kristallen	dimethylformamide-water	> 300	-
251	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	299-300 (ontl.)	-
252	kleurloos poedervormig product	dimethylformamide-water	> 300	-
253	kleurloos poedervormig product	ethanol	251-252 (ontl.)	-
254	wit poedervormig product	methanol-aceton	271-272 (ontl.)	HCl
255	wit granulair product	ethanol	218-225 (ontl.)	HCl
256	kleurloos poedervormig product	water	293-295 (ontl.)	HCl. 1/2-H ₂ O
257	geelachtig poedervormig product	water	> 300	HBr
258	kleurloos poedervormig product	ethanol-ether	237-238 (ontl.)	HCl. 1/4-H ₂ O
259	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol-water	220-225 (ontl.)	HCl.H ₂ O
260	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	175-178 (ontl.)	HCl.H ₂ O
261	wit poedervormig product	methanol	255-260 (ontl.)	HCl
262	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	166-171 (ontl.)	HCl.H ₂ O

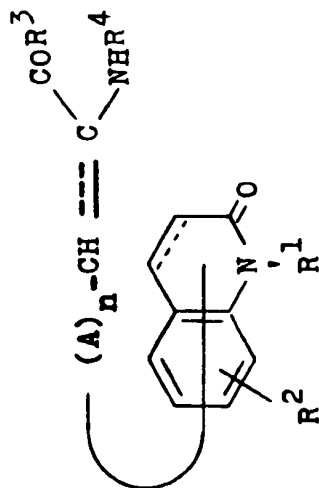
(++++ NMR δ (DMSO): 1,17 (3H, t), 3,00-3,70 (2H, m), 4,18 (2H, q, J=7 Hz), 4,50-5,80 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,10-8,00 (8H, m), 8,88 (1H, d, J=7 Hz).

TABEL 8 (vervolg)



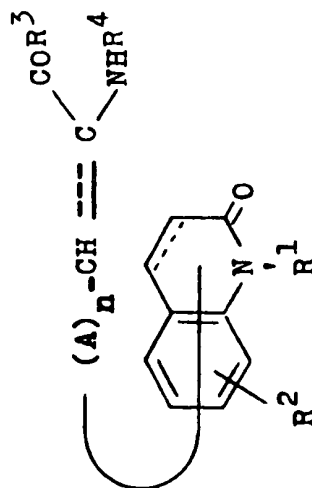
Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
263	wit poedervormig product	methanol	218-221 (ontl.)	H ₂ O
264	wit poedervormig product	ethanol	166-169 (ontl.)	HCl
265	kleurloos poedervormig product	water	> 300	HCl
266	kleurloos poedervormig product	water	257-260 (ontl.)	HCl.H ₂ O
267	kleurloos poedervormig product	methanol-ether	290-292 (ontl.)	HBr. 1/2-H ₂ O
268	kleurloos poedervormig product	methanol-ether	283-285 (ontl.)	HCl
269	kleurloze granulaire kristallen	ethanol	264-265 (ontl.)	1/2-H ₂ O
270	geelachtig poedervormig product	methanol-water	234,5-236 (ontl.)	-
271	wit poedervormig product	ethanol-water	270-271,5 (ontl.)	-
272	wit poedervormig product	ethanol	208-210 (ontl.)	HCl
273	wit poedervormig product	ethanol-ether	284-286 (ontl.)	1/2-H ₂ O
274	wit poedervormig product	ethanol-water	200-205 (ontl.)	1/4-H ₂ O
275	wit poedervormig product	ethylacetaat-ethanol	278-279 (ontl.)	-
276	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	278-279 (ontl.)	-
277	wit poedervormig product	water	281-282 (ontl.)	-
278	wit poedervormig product	ethanol	305,5-306,5 (ontl.)	2/3-H ₂ O
279	lichtgeel poedervormig product	ethanol	271,5-272,5 (ontl.)	H ₂ O
280	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	278-279 (ontl.)	-
281	wit poedervormig product	water	320 (ontl.)	-
282	wit poedervormig product	methanol	261-263 (ontl.)	1/2-H ₂ O
283	wit poedervormig product	ethanol	298-299 (ontl.)	1/2-H ₂ O
284	wit poedervormig product	ethanol-water	283-286 (ontl.)	1/2-H ₂ O

TABEL 8 (vervolg)



Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
285	wit poedervormig product	ethanol-water	280,5-282,5 (ontl.)	H ₂ O
286	lichtgeel poedervormig product	ethanolb234,5-236 (ontl.)	-	-
287	wit poedervormig product	ethanol	208-211	-
288	wit poedervormig product	ethanol	226-228 (ontl.)	-
289	lichtgeel poedervormig product	dimethylformamide-water	> 300	-
290	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	298-299 (ontl.)	-
291	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	303-305 (ontl.)	-
292	geelbruin poedervormig product	ethanol-chloroform	241,5-242,5 (ontl.)	-
293	wit poedervormig product	ethanol-water	275-280 (ontl.)	1/2-H ₂ O
294	kleurloze naaldachtige kristallen	ethanol-water	220,5-222 (ontl.)	-
295	wit poedervormig product	ethylacetaat-hexaan	135-137 (ontl.)	1/3-H ₂ O
296	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol-water	180,5-182	-
297	lichtgele naaldachtige kristallen	ethanol-chloroform	258-260 (ontl.)	-
298	wit poederachtig product	ethanol	212,5-214 (ontl.)	-
299	wit poederachtig product	ethanol-water	227,5-229 (ontl.)	-
300	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	254-256 (ontl.)	1/2-H ₂ O
301	wit poedervormig product	ethanol-water	293,5-294,5 (ontl.)	1/4-H ₂ O
302	wit poedervormig product	ethanol-water	279-280 (ontl.)	1/2-H ₂ O
303	wit poedervormig product	ethanol-water	284-285,5 (ontl.)	2/3-H ₂
304	wit poedervormig product	ethanol-water	276-277 (ontl.)	1/2-H ₂ O
305	witte granulaire kristallen	ethanol	202,5-204,5	-

TABEL 8 (vervolg)



Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
306	wit poedervormig product	ethanol-chloroform	256-257,5 (ontl.)	-
307	wit poedervormig product	ethanol	217-220 (ontl.)	-
308	lichtgele prisma-achtige kristallen	ethanol-chloroform	261-262 (ontl.)	-
309	lichtbruin poedervormig product	dimethylformamide-water	315,5-318 (ontl.)	1/2-H ₂ O
310	wit poederachtig product	ethanol-water	294-295 (ontl.)	-
311	wit poederachtig product	ethanol-water	278-280 (ontl.)	-
312	wit poedervormig product	ethanol-water	302-303 (ontl.)	-
313	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	279-280,5 (ontl.)	-
314	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	295-296 (ontl.)	-

Voorbeeld 315

- 20 g 5-formyl-8-methoxycarbostyryl, 18 g N-acetylglycine, 7 g watervrij natriumacetaat en 100 ml azijnzuuranhydride werden met elkaar gemengd door tot 110°C te verhitten onder vorming van een homogene oplossing, waarna gedurende 1,5 uren onder terugvloeiing werd verhit. Nadat de reactie voltooid was werd het reactiemengsel gekoeld en koud water werd aan het mengsel toegevoegd en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. De kristallen werden met koud water gewassen onder vorming van onzuiver azlacton. Aan een mengsel van 100 ml en 300 ml aceton werd het onzuivere azlacton toegevoegd, waarna het gehele mengsel gedurende 5 uren onder terugvloeiing werd verhit. Aceton werd door destillatie verwijderd en aan het aldus verkregen residu werd koud water toegevoegd onder vorming van onzuivere kristallen. De aldus verkregen onzuivere kristallen werden door filtratie verzameld. Vervolgens werden de onzuivere kristallen in een water bevattende oplossing van natriumwaterstofcarbonaat opgelost en werden de onoplosbare bestanddelen door filtratie verwijderd. Het filtraat werd met geactiveerde kool behandeld, met zoutzuur aangezuurd, vervolgens werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld en uit ethanol herkristalliseerd onder vorming van 10 g 2-acetylamino-3-(8-methoxy-2-chinolon-5-yl)acrylzuur in de vorm van kleurloze naaldachtige kristallen. Smeltpunt: 265–265°C (ont.).

Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in voorbeeld 315 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunt de verbindingen van de voorbeelden 104, 105 en 109 bereid.

Voorbeeld 316

- 20 Aan 6 g 2-amino-3-(6-methoxy-2-chinolon-3-yl)propionzuurhydrochloride werden 60 ml 47%'s waterstofbromide toegevoegd en het mengsel werd gedurende 7 uren onder terugvloeiing verhit. Nadat het reactiemengsel was gekoeld werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld en uit water herkristalliseerd onder vorming van 1,8 g 2-amino-3-(6-hydroxy-2-chinolon-3-yl)propionzuurhydrobromide in de vorm van een geelachtig poedervormig product. Smeltpunt: > 300°C.

25

Voorbeeld 317

- 5 g 2-amino-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuurhydrochloride werden in 150 ml water opgelost. Aan deze oplossing werd 1 g 10%'s palladium op kool toegevoegd en vervolgens werd waterstofgas onder een normale druk bij 70°C daarop geadsorbeerd. De katalysator werd door filtratie uit het reactiemengsel verwijderd en het filtraat werd vervolgens onder verminderde druk geconcentreerd. Het aldus verkregen residu werd gekristalliseerd door toevoeging van aceton, vervolgens uit ethanol-ether herkristalliseerd onder vorming van 3,6 g 2-amino-3-(3,4-dihydrochinoline-2-on-4-yl)propionzuurhydrochloride in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 237–238°C (ontl.).

Voorbeeld 318

- 4 g 2-amino-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuurhydrochloride werden in 50 ml methanol gesuspenseerd. Onder koelen met ijs en onder roeren werden 5,3 g thionylchloride druppelsgewijze daaraan toegevoegd en werd het reactiemengsel een nacht bij kamertemperatuur geroerd. Methanol en thionylchloride werden door destillatie onder een verminderde druk verwijderd, waarna het verkregen residu uit methanol-aceton werd herkristalliseerd onder vorming van 2,4 g methyl 2-amino-3-(2-chinolon-4-yl)propionaat in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 208–211°C (ontl.).

Voorbeeld 319

- 1,8 g 2-(4-methoxybenzoyl)amino-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur werden in 100 ml ethanol opgelost, vervolgens werd aan deze oplossing onder koelen met ijs en onder roeren waterstofchloridegas toegevoegd tot verzadiging. Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 5 uren onder terugvloeiing verhit en na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder een verminderde druk verwijderd, het verkregen residu werd uit ethylacetaat-ethanol herkristalliseerd onder vorming van 1,5 g ethyl 2-(4-methoxybenzoyl)amino-3-(2-chinolon-3-yl)propionaat in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 206–208°C.

Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in het bovenvermelde voorbeeld 319 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunt verbindingen van de voorbeelden 44 en 87 verkregen.

Voorbeeld 320

- 55 Aan 2,7 g 2-acetylamino-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur werden 30 ml 20%'s zoutzuur toegevoegd en het mengsel werd gedurende 3 uren onder terugvloeiing verhit. Het reactiemengsel werd onder een verminderde druk tot droog geconcentreerd, het verkregen residu werd uit ethanol-water herkristalliseerd

onder vorming van 1,9 g 2-amino-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuurhydrochloridehydraat in de vorm van kleurloze prisma-achtige kristallen. Smeltpunt: 220–225°C (ontl.).

Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in het bovenvermelde voorbeeld 320 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunt verbindingen van de voorbeelden 9–34 bereid.

5

Voorbeeld 321

6 g 2-amino-3-(8-methoxy-2-chinolon-5-yl)acrylzuurhydrochloride werden in 100 ml van een water bevattende oplossing van 1 N natriumhydroxide opgelost. Aan deze oplossing werden 2 g Raney-nikkel toegevoegd en de hydrogenering werd bij kamertemperatuur onder een druk van 300 kPa uitgevoerd. De katalysator werd door filtratie verwijderd, de moederloog werd met azijnzuur geneutraliseerd en in een koelkast bewaard, de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit water gaf 2 g 2-amino-3-(8-methoxy-2-chinolon-5-yl)propionzuurhydrochloridehydraat in de vorm van een kleurloos poedervormig product. Smeltpunt: 257–260°C (ontl.).

Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in het bovenvermelde voorbeeld 321 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunt verbindingen van de voorbeelden 1, 2, 9–19, 21–126 verkregen.

Voorbeeld 322

2,8 g 2-(4-chloorbenzoyl)amino-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur werden in 50 ml N,N-dimethylformamide opgelost, aan deze oplossing werd 1 g 50%’s natriumhydride in olie bij kamertemperatuur onder roeren toegevoegd en vervolgens werd het mengsel gedurende 30 min. verder geroerd. Onder koelen met ijs en onder roeren werden 1,5 g methyljodide aan het mengsel toegevoegd, nadat de reactie was voltooid werd het reactiemengsel onder een verminderde druk geconcentreerd en werd het residu in water opgelost. Deze oplossing werd met geconcentreerd zoutzuur aangezuurd, de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en uit ethanol herkristalliseerd onder vorming van 0,5 g 2-(4-chloorbenzoyl)amino-3-(1-methyl-2-chinolon-3-yl)propionzuur in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 246–247,5°C (ontl.).

Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in het bovenvermelde voorbeeld 322 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunt verbindingen van de voorbeelden 10, 14–18, 57–61, 67, 72–76, 98–100, 104, 106–111 en 125 verkregen.

30

Voorbeeld 323

Aan 4 g 2-amino-3-(2-methoxy-2-chinolon-4-yl)propionzuurhydrochloride werden 50 ml 48%’s waterstofbromide toegevoegd en het mengsel werd gedurende 4 uren onder terugvloeiing verhit. Na koeling van het reactiemengsel werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld en in een water bevattende oplossing van natriumhydroxide opgelost. Vervolgens werd de oplossing met zoutzuur aangezuurd en werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit dimethylformamide-water gaf 2,2 g 2-amino-3-(6-hydroxy-2-chinolon-4-yl)propionzuurhydrochloride in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: > 300°C.

40 Voorbeeld 324

2,0 g 2-amino-3-(6-hydroxy-2-chinolon-4-yl)propionzuurhydrochloride en 4,8 g kaliumcarbonaat werden in 100 ml aceton met 50 ml water opgelost. Aan dit mengsel werden 2,7 g p-chloorbenzoylchloride druppelsgewijze onder koelen met ijs en onder roeren toegevoegd. De reactie werd onder koelen met ijs en onder roeren gedurende 3 uren voortgezet. Aceton werd door destillatie verwijderd, het verkregen residu werd met water verdund en met zoutzuur aangezuurd. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit ethanol-water gaf 1,5 g 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-[6-(4-chloorbenzoyloxy)-2-chinolon-4-yl]propionzuur in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 302–303°C (ontl.).

Voorbeeld 325

1,5 g 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur werden in 80 ml N,N-dimethylformamide opgelost. Aan deze oplossing werd 0,6 triëthylamine toegevoegd. Vervolgens werd onder koelen met ijs en onder roeren 0,8 g isobutylchloroformiaat aan het bovenvermelde mengsel toegevoegd. Bij dezelfde temperatuur werden 10 ml van een N,N-dimethylformamideoplossing, die 0,4 g ammoniak bevatte, druppelsgewijze aan het reactiemengsel toegevoegd en er werd 3 uren geroerd. Na de verwijdering van N,N-dimethylformamide door destillatie werd water aan het residu toegevoegd en werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld en met een oplossing van natriumhydroxide in water gewassen. Herkristallisatie uit dimethylformamide-water gaf 0,7 g 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionamide

55

in de vorm van een lichtgeel poedervormig product. Smeltpunt: > 300°C.

Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in voorbeeld 325 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunt verbindingen van de voorbeelden 102 en 103 bereid.

5 *Voorbeeld 326*

1,9 g 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur werden in 20 ml HMPA opgelost. Aan deze oplossing werden druppelsgewijze 3 ml van een water bevattende oplossing, die 0,3 g natriumhydroxide bevatte, toegevoegd en er werd bij kamertemperatuur gedurende 1 uur geroerd. Het reactiemengsel werd op ijswater gegoten, vervolgens werden de neergeslagen kristallen door filtratie verzameld. Herkristallisatie

10 uit ethanol gaf 0,5 g methoxycarbonylmethyl 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionaat in de vorm van witte granulaire kristallen. Smeltpunt: 202,5–204,5°C.

Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in voorbeeld 326 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunt verbindingen van de voorbeelden 118 en 119 bereid.

15 *Voorbeeld 327*

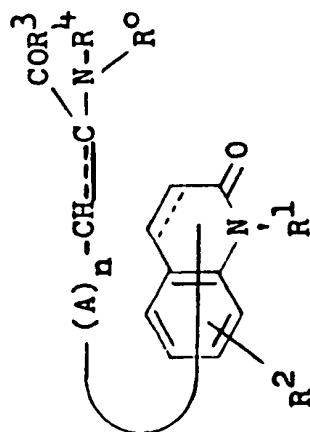
1,8 g 2-amino-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuurhydrochloride werden in een oplossing, die 0,8 g natriumhydroxide in aceton bevatte, toegevoegd. Onder roeren bij kamertemperatuur werden 1,3 g

20 2-chloorbenzeensulfonylchloride toegevoegd en het gehele reactiemengsel werd gedurende 3 uren bij kamertemperatuur geroerd. Het neerslag werd door filtratie verwijderd en het filtraat met zoutzuur aanzuurde. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld en uit dimethylformamide-water herkristalliseerd onder vorming van 1,6 g 2-[4-chloorbenzeensulfonylamino-3-(2-chinolon-4-yl)]propionzuur in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 299–300°C (ontl.).

Voorbeeld 328–333

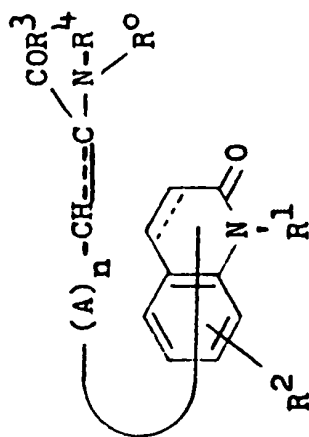
25 Volgens een soortgelijke werkwijze als beschreven in voorbeeld 327 werden onder toepassing van een geschikt uitgangspunt de verbindingen volgens tabel 9 verkregen.

TABEL 9



Voorbeeld	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	substitutieplaats van de zijketen -(A) _n -CH ₂ -C(=COR ³)-NHR ⁴	koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4	-CH ₂ -C<	(A) _n	R ^o
328	H	H	OH	SO ₂ -	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-	H
329	H	H	OH	SO ₂ -	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-	H
330	CH ₃	H	OH	H	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-	SO ₂ ⁻
331	CH ₃	H	OH	CH ₃	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-	SO ₂ ⁻
332	H	H	OH	CH ₂ -	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-	H
333	H	H	OH	CH ₂ ⁻	4	dubbele binding	-CH ₂ CH<	-	H

TABEL 9 (vervolg)



Voorbeeld	kristalvorm	herkristallisatie oplosmiddel	smeltpunt (°C)	zout
328	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	301-302 (ontl.)	-
329	wit poedervormig product	dimethylformamide-water	288-290 (ontl.)	-
330	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	236-237,5 (ontl.)	-
331	kleurloze prisma-achtige kristallen	ethanol	251,5-252,5 (ontl.)	-
332	wit poedervormig product	ethanol	275-276 (ontl.)	HCl
333	wit poedervormig product	ethanol-water	266,5-267,5 (ontl.)	HCl

Voorbeeld 334

3,0 g 2-amino-3-(1-ethyl-2-chinolon-4-yl)propionzuurhydrochloride en 5,5 g kaliumcarbonaat werden in 100 ml aceton en 50 ml water opgelost. Aan deze oplossing werden onder koelen met ijs onder roeren druppelsgewijze 2,2 g p-chloorbenzoylchloride toegevoegd en er werd nog 3 uren verder geroerd. Aceton
 5 werd door destillatie uit het reactiemengsel verwijderd, het aldus verkregen residu werd met water verdund en met zoutzuur aangezuurd. De neergeslagen kristallen werden uit ethanol herkristalliseerd, vervolgens werden de aldus verkregen kristallen in 100 ml ethanol, die 1 g natriumhydroxide bevatten en 50 ml water opgelost. De oplossing werd met geconcentreerd zoutzuur aangezuurd en het gehele mengsel werd in een koelkast bewaard. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld onder vorming van 2,4 g
 10 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(1-ethyl-2-chinolon-4-yl)propionzuur in de vorm van een wit poedervormig product. Smeltpunt: 263–264,5°C.
 NMR (dimethylsulfoxide) δ 1,17 (3H, t, J=7 Hz), 3,00–3,70 (2H, m), 4,18 (2H, q, J=7 Hz), 4,50–5,80 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,10–8,00 (8H, m), 8,88 (1H, d, J=7,5 Hz).

15	Voorbeeld van met een film beklede tabletten	
	2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur	150 g
	Avicel (handelsmerk voor microkristallijne cellulose, vervaardigd door Asahi Chemical Industries, Ltd.)	40 g
	maïszetmeel	30 g
20	magnesiumstearaat	2 g
	hydroxypropylmethylcellulose	10 g
	polyethyleenglycol-6000	3 g
	ricinusolie	40 g
	methanol	40 g

25 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur, Avicel, maïszetmeel en magnesiumstearaat werden met elkaar gemengd en gemalen en vervolgens met een stempel met een diameter van 10 mm tot tabletten geperst. De verkregen tabletten werden bekleed met een filmbekledingsmiddel, bestaande uit hydroxypropylmethylcellulose, polyethyleenglycol-6000, ricinusolie en methanol onder vorming van met een
 30 film beklede tabletten.

	Voorbeeld van beklede tabletten	
	2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur	150 g
	citroenzuur	1,0 g
35	lactose	33,5 g
	dicalciumfosfaat	70,0 g
	Pluronic F-68	30,0 g
	natriumlaurylsulfaat	15,0 g
	polyvinylpyrrolidon	15,0 g
40	polyethyleenglycol (Carbowas 1500)	4,5 g
	polyethyleenglycol (Carbowax 6000)	45,0 g
	maïszetmeelb 30,0 g	
	gedroogd natriumlaurylsulfaat	3,0 g
	gedroogd magnesiumstearaat	3,0 g
45	ethanol	q.s.

2-(4-Chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur, citroenzuur, lactose, dicalciumfosfaat, Pluronic F-68 en natriumlaurylsulfaat werden met elkaar gemengd en het verkregen mengsel werd door een zeef nr. 60 gezeefd en vervolgens werd het gezeefde mengsel nat gegraneerd met een alcoholische oplossing, die
 50 polyvinylpyrrolidon, Carbowas 1500 en 6000 bevatte. Het gegraneerde product werd verwerkt tot een pasta-achtige klont door indien noodzakelijk ethanol toe te voegen. Maïszetmeel werd toegevoegd en het mengsel werd goed gemengd tot gelijkmatige granules waren gevormd. De granules werden door een zeef nr. 1 gezeefd en de gezeefde granules werden in een schotel gebracht en in een oven gedurende 12–14 uren bij 100°C gedroogd. De gedroogde granules werden door een zeef nr. 16 gezeefd, aan de gezeefde
 55 granules werden gedroogd natriumlaurylsulfaat en gedroogd magnesiumstearaat toegevoegd, vervolgens werd het gehele mengsel goed gemengd en tot de gewenste vorm geperst onder toepassing van een tabletteermachine onder vorming van tabletten, die gebruikt worden voor de kerngedeelten van de beklede

trabletten. De kerngedeelten werden met een lak behandeld en voorts werd het behandelde oppervlak ervan bekleed met talk om te voorkomen dat het oppervlak vocht absorbeert. Het behandelde oppervlak van de kerngedeelten werd verder bekleed met een primaire bekledingslaag en verder bekleed met een lak om een voldoende aantal lagen te vervaardigen voor de bereiding van beklede tabletten voor orale toediening. Om de beklede kerngedeelten van tabletten tot een volledige bolvorm te verwerken en om het behandelde oppervlak glad te maken werden de beklede tabletten verder met primaire bekledingslagen en glad makende bekledingslagen bekleed. De beklede tabletten werden met een kleur bekleed tot de gewenste kleur van het oppervlak was verkregen. Nadat de beklede tabletten waren gedroogd werd het oppervlak ervan gepolijst tot een gelijkmatige glans verkregen was.

10

Voorbeeld ter bereiding van een injectiesamenstelling

2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(1-methyl-2-chinolon-3-yl)propionzuur	5,0 g
polyethyleenglycol (mol.gewicht 4000)	0,3 g
natriumchloride	0,9 g
15 polyoxyethyleensorbitanmonoöleaat	0,4 g
natriummetabisulfiet	0,1 g
methylparaben	0,18 g
propylparaben	0,02 g
gedestilleerd water voor inject	100 ml

20

Methylparaben, propylparaben, natriummetabisulfiet en natriumchloride werden in de halve hoeveelheid van het bovenvermelde gedestilleerde water onder roeren bij 80°C opgelost. De verkregen oplossing werd tot 40°C gekoeld en de onderhavige verbinding, polyethyleenglycol en polyoxyethyleensorbitanmonoöleaat werden in deze volgorde in de bovenvermelde oplossing opgelost. Aan de aldus verkregen oplossing werd

25 de resterende hoeveelheid gedestilleerd water voor injectie toegevoegd om het volume van de injectiesamenstelling op het vooraf bepaalde volume te brengen, vervolgens werd gesteriliseerd door steriliserende filtratie onder toepassing van een geschikt filtreerpapier, waarbij een injectiepreparaat werd verkregen.

Farmacologische proef

30 (1). Te onderzoeken verbindingen

- 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur
- 2-benzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur
- 2-cyclohexylcarbonylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur
- 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(1-methyl-2-chinolon-3-yl)propionzuur
- 35 5. 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
6. 2-benzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
7. 2-benzoylamino)-3-(1-methyl-2-chinolon-4-yl)propionzuur
8. 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(1-allyl-2-chinolon-4-yl)propionzuur
9. 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(1-propargyl-2-chinolon-4-yl)propionzuur
- 40 10. 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(1-benzyl-2-chinolon-3-yl)propionzuur
11. 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(1-n.butyl-2-chinolon-4-yl)propionzuur
12. 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(8-hydroxy-2-chinolon-5-yl)propionzuur
13. 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(8-methoxy-2-chinolon-5-yl)propionzuur
14. 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(8-methyl-2-chinolon-4-yl)propionzuur
- 45 15. 4-[2-(4- α -carboxycyclohexyl-1- β -methylaminocarbonyl)-2-(4-chloorbenzoylamino)ethyl]carbostyriol
16. 4-[2-(4- α -ethoxycarbonylcyclohexyl-1- β -methylaminocarbonyl)-2-(4-chloorbenzoylamino)ethyl]carbostyriol
17. 2-(4- α -aminomethylcyclohexylcarbonylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
18. 2-(3-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
19. 2-(2-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
- 50 20. 2-(2,4-dichloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur
21. 2-(4-methoxybenzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)propionzuur
22. 2-(3,4,5-trimethoxybenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
23. 2-(2,4-dimethylbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
24. 2-(4-nitrobenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
- 55 25. 2-(4-aminobenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
26. 2-(4-hydroxybenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
27. 2-(4-chloorbenzoylcarbonylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur

28. 2-benzylcarbonylamino-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
 29. 2-(2-formylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
 30. 2-(3-pyridylcarbonylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
 31. 2-(4-methyl-thiazool-5-ylcarbonylamino)-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
 5 32. 2-(4-methylbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
 33. 2-(4-chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-3-yl)acrylzuur
 34. 2-cyclohexylcarbonylamino-3-(1-ethyl-2-chinolon-4-yl)propionzuur
 35. 2-benzoylamino-3-(1-methyl-2-chinolon-4-yl)propionzuur
 36. 2-(4-chloorbenzeensulfonylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur
 10 37. 2-(cyclopropylcarbonylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur

Referentieverbinding:

sucralfate = sucrosewaterstofsulfaat

basisch aluminiumzout

(toegezien in een dosering van 1000 mg/kg/elk tweemaal per dag gedurende 9 dagen).

- 15 (2) Methode van de proef

Onder anesthesie met ether werd de buik van een rat ingesneden om de maag te verwijderen. Onder toepassing van een micro-injectienaald werden 15 ml 30%'s azijnzuur geïnjecteerd vanaf de serosazijde aan het subslimvlies van de bifurcatie van paries anterior ventriculi en het pylorusportaal. Het geïnjecteerde gedeelte van de bifurcatie werd enkele seconden onder druk gehouden om uitlekken van de geïnjecteerde vloeistof te voorkomen. Het ingesneden gedeelte van de buik werd gehecht en de rat werd een nacht gevast, waarna een proefverbinding oraal werd toegediend in een hoeveelheid van 10 mg/kg/elke toediening, tweemaal per dag, d.w.z. 's morgens en 's avonds gedurende negen dagen. Vier uren na de laatste toediening werd de rat gedood door dislocatie van het collum, vervolgens werd de maag uit de rat verwijderd en gefixeerd door injectie van 10 ml van een 1%'s formalineoplossing. De maag werd langs de grote buiglijn opgesneden en het verzweringsgebied van de maag (hierna vermeld als de zweerindex) werd gemeten onder toepassing van een orthoscopische microscoop (vergroting: 10 maal) en de curatieve verhouding van de proefverbinding werd berekend uit de volgende formule:

$$[\text{curatieve verhouding}] = \frac{[\text{zweerindex van de referentiegroep}] - [\text{zweerindex van de proefverbinding}]}{[\text{zweerindex van de referentiegroep}]}$$

30

(Een rat van de referentiegroep ontving water of een 0,5%'s oplossing van carboxymethylcellulose in water.)
 De resultaten van de proef zijn in de volgende tabel vermeld.

TABEL

Proefverbinding nr.	Curatieve verhouding (%)	Proefverbinding nr.	Curatieve verhouding (%)
1	38,5	21	28,5
40 2	28,0	22	13,5
3	25,0	23	15,0
4	38,4	24	21,3
5	38,5	25	24,8
6	28,1	26	21,0
45 7	33,0	27	25,2
8	16,8	28	17,8
9	27,6	29	23,2
10	13,7	30	17,6
11	22,3	31	20,0
50 12	17,7	32	22,3
13	18,2	33	18,7
14	28,3	34	23,6
15	16,5	35	19,6
16	13,4	36	18,1
55 17	22,1	37	28,9
18	25,3	referentieverbinding	

TABEL (vervolg)

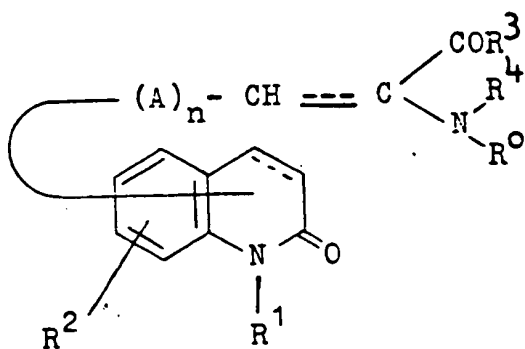
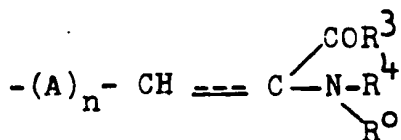
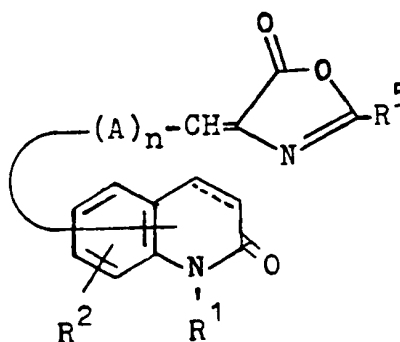
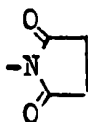
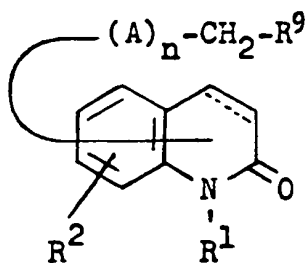
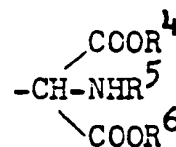
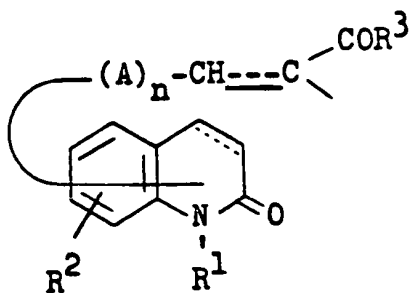
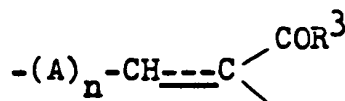
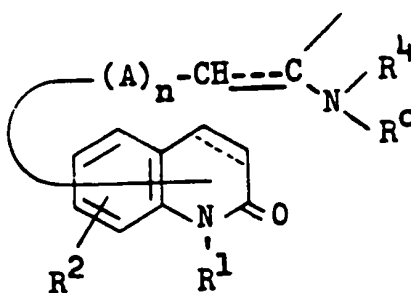
Proefverbinding nr.	Curatieve verhouding (%)	Proefverbinding nr.	Curatieve verhouding (%)
5			
19	12,4	Sucralfate	29,0
20	22,3		

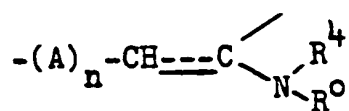
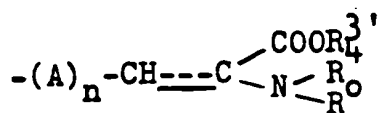
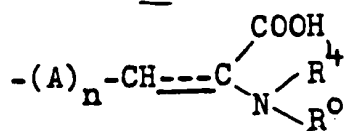
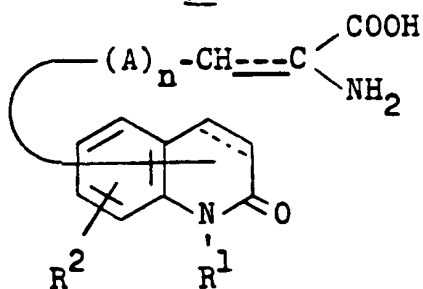
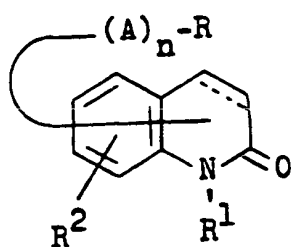
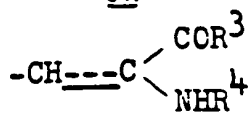
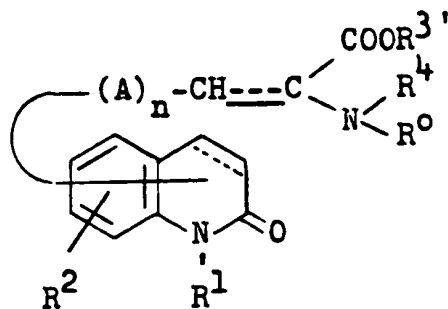
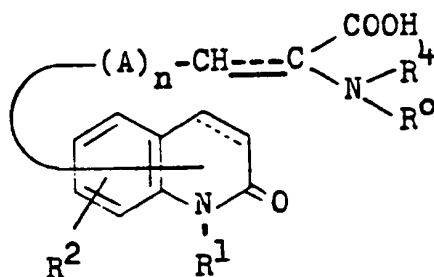
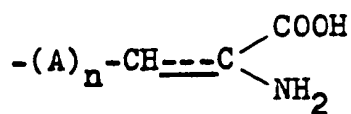
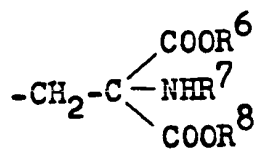
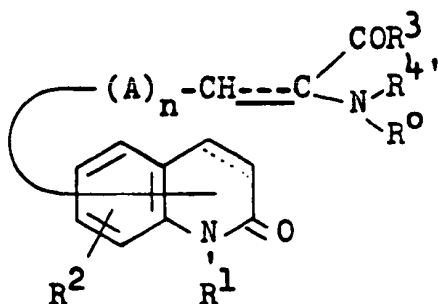
10

Conclusies

1. Derivaten van chinolonyl-2-aminocarbonsuren, met het kenmerk, dat de derivaten voldoen aan de algemene formule 1, waarin
 - 15 R¹ een waterstofatoom, een kleine alkylgroep, een kleine alkenylgroep, een kleine alkynylgroep of een fenyl-kleine-alkylgroep voorstelt,
 - R² een waterstofatoom, een halogeenatoom, een benzoyloxygroep die halogeenatomen als substituenten kan bevatten, een hydroxylgroep, een kleine alkylgroep of een kleine alkoxygroep voorstelt,
 - 20 R³ een hydroxylgroep, een aminogroep [die als substituent een cycloalkyl-kleine alkylgroep kan bevatten (welke groep als substituenten een carboxylgroep of een kleine alkoxy-carbonylgroep aan de cycloalkyl-ring kan bevatten)], een kleine alkoxygroep, een kleine-alkoxy-carbonyl-kleine-alkoxygroep, een benzoyl-kleine-alkoxygroep of een kleine alkanoyloxy-kleine-alkoxygroep voorstelt,
 - 25 R⁴ een fenylsulfonylgroep, die als substituenten halogeenatomen kan bevatten, of een groep met formule -COR⁵ [waarin R⁵ een kleine alkylgroep (die als substituenten een aminogroep of een fenyl-kleine-alkoxy-carbonylaminogroep kan bevatten), een cycloalkylgroep (die als substituent een amino-kleine-alkylgroep of een fenyl-kleine-alkoxy-carbonyl-amino-kleine-alkylgroep aan de cycloalkylring kan bevatten), een cycloalkylgroep (die als substituent een amino-kleine-alkylgroep of een fenyl-kleine-alkoxy-carbonyl-amino-kleine-alkylgroep aan de cycloalkylring kan bevatten), een fenylgroep (die 1 tot 3 substituenten gekozen uit een halogeenatoom, een kleine alkylgroep, een kleine alkoxygroep, een
 - 30 nitrogroep, een aminogroep en een hydroxylgroep aan de fenylring kan bevatten), een fenyl-kleine-alkylgroep (die als substituenten halogeenatomen aan de fenylring kan bevatten) of een onverzadigde heterocyclische 5- of 6-ring met 1 of 2 heteroatomen gekozen uit stikstof-, zuurstof- en zwavelatomen (welke heterocyclische ring kleine alkylgroepen als substituenten kan bevatten) is] voorstelt,
 - R^o een waterstofatoom voorstelt,
 - 35 A een methyleen-, ethyleen- of ethylideengroep voorstelt, n O of 1 voorstelt, de koolstof-koolstofbinding aangegeven als -C---C< in de zijketen met formule 50 een enkele of een dubbele koolstof-koolstofbinding betekent, de koolstof-koolstofbinding tussen de plaatsen 3 en 4 in het carbostyrijskelet een enkelvoudige of dubbele binding is, de substitutieplaats van de zijketen met formule
 - 40 50 de plaats 3, 4, 5, 6 of 8 in het carbostyrijskelet is, of een farmacologisch aanvaardbaar zout daarvan zijn.
2. 2-(4-Chloorbenzoylamino)-3-(2-chinolon-4-yl)propionzuur.
3. Farmaceutisch preparaat in het bijzonder ter bestrijding van maagzweren, met het kenmerk, dat het als werkzaam bestanddeel een derivaat volgens conclusie 1 of 2, tezamen met een farmacologisch aanvaardbare drager bevat.

Hierbij 13 bladen tekening

1.50.51.52.53.54.55.56.57.

58.60.62.63.65.67.59.61.64.66.68.

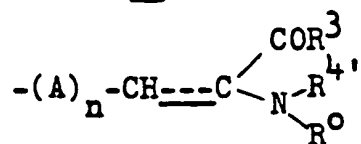
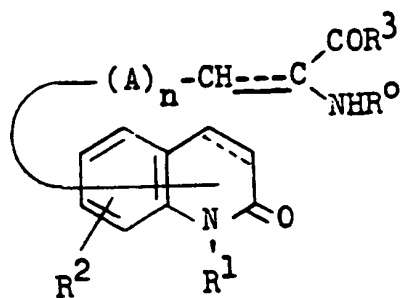
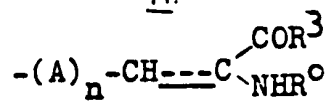
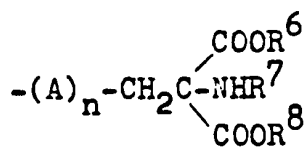
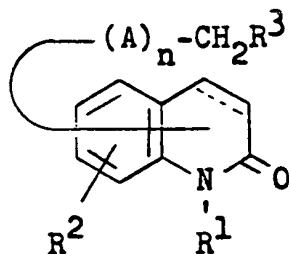
69.70.71.72.73.

fig. 1

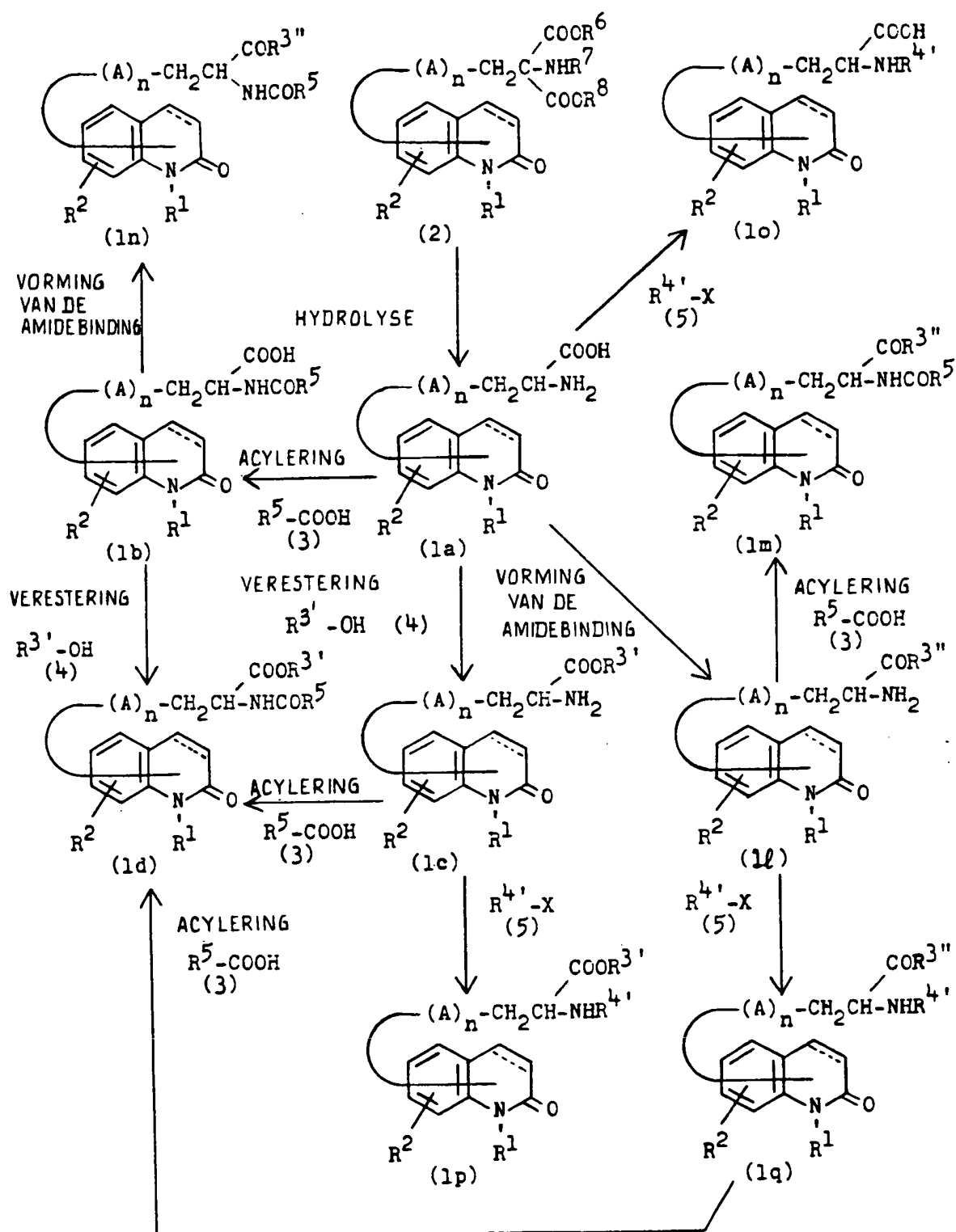


fig. 3.

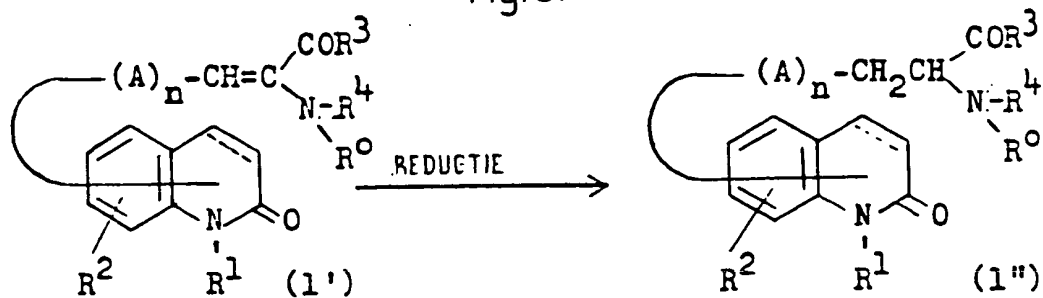


fig. 4.

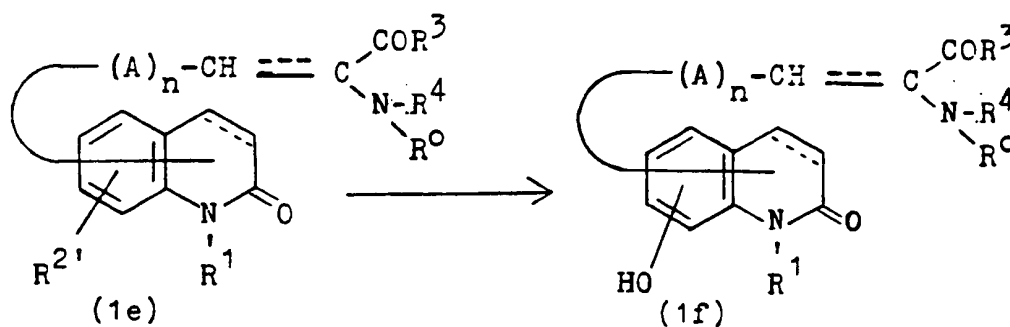


fig. 5.

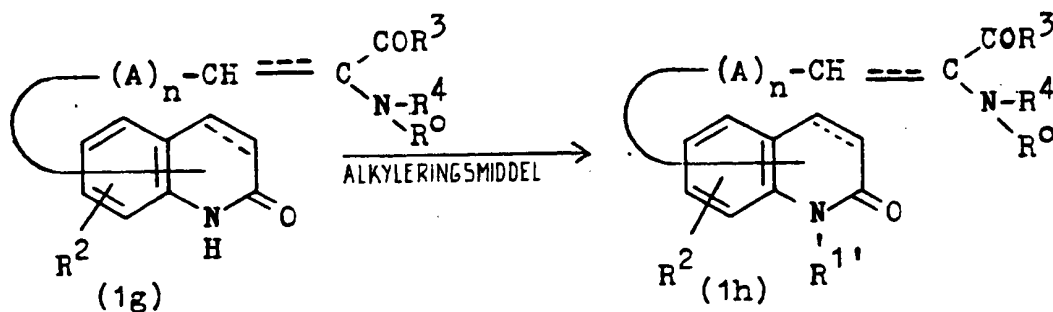


fig. 6.

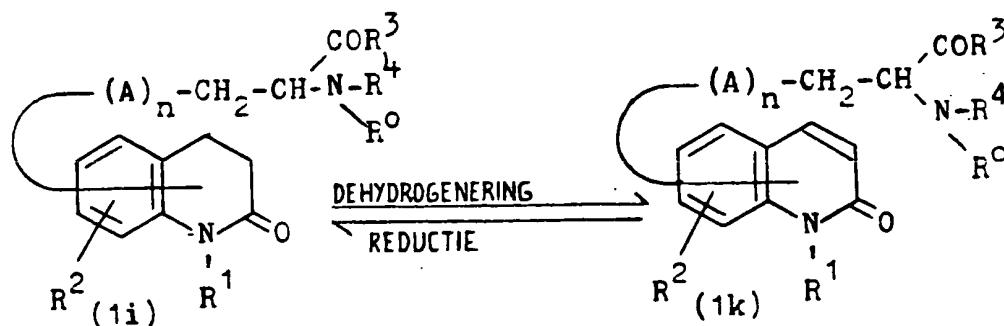


fig. 7.

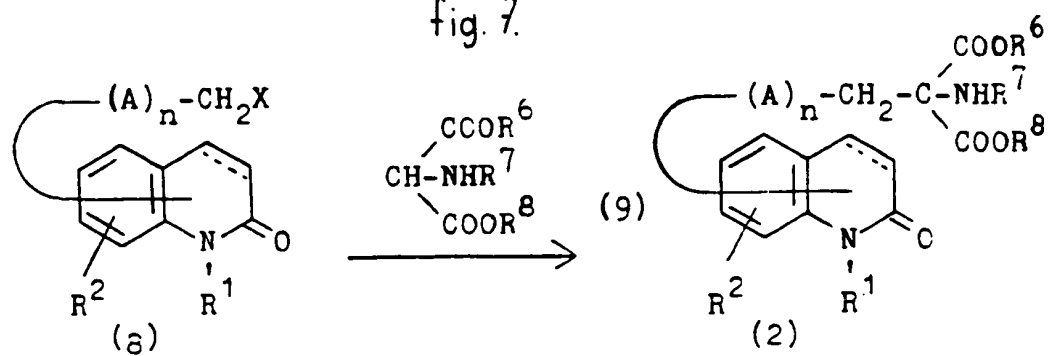


fig. 8.

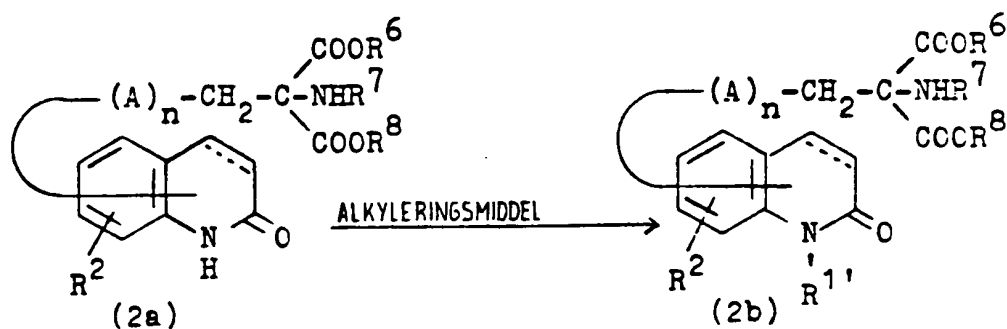


fig. 9.

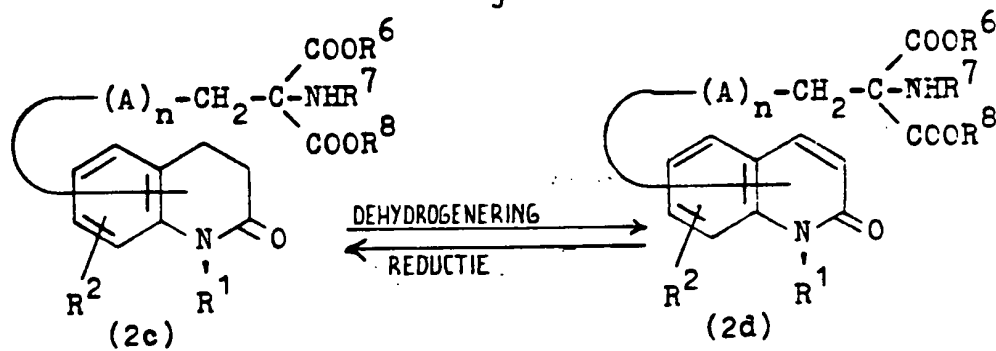


fig. 10.

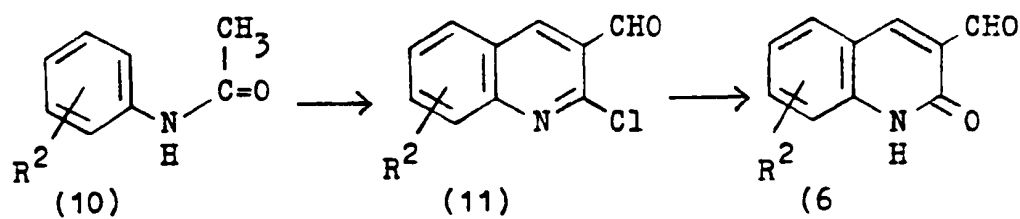


fig. 11.

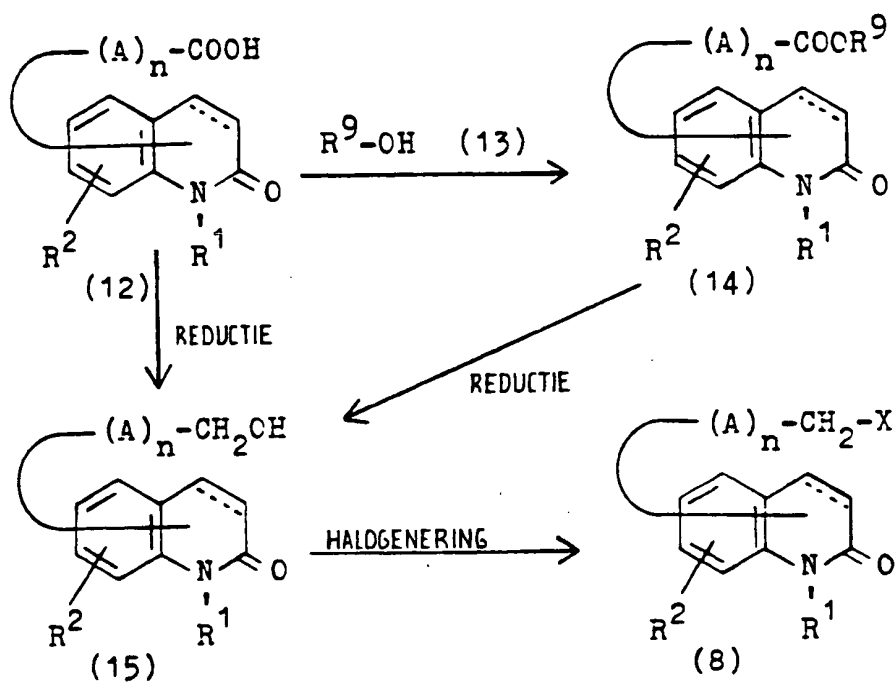


fig. 12.

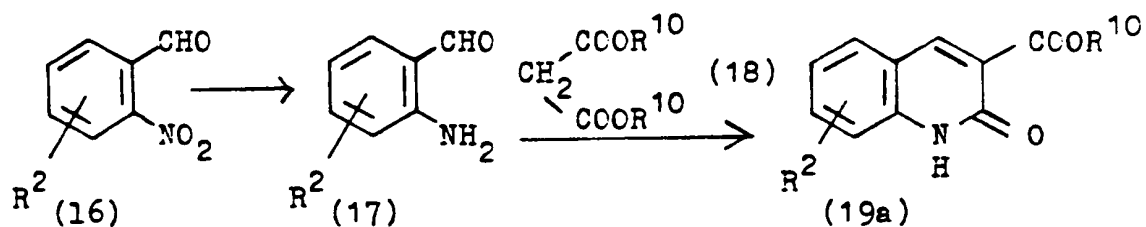


fig. 13.

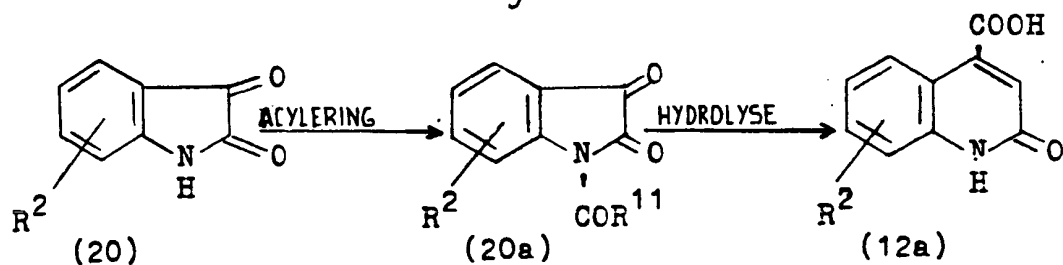


fig. 14.

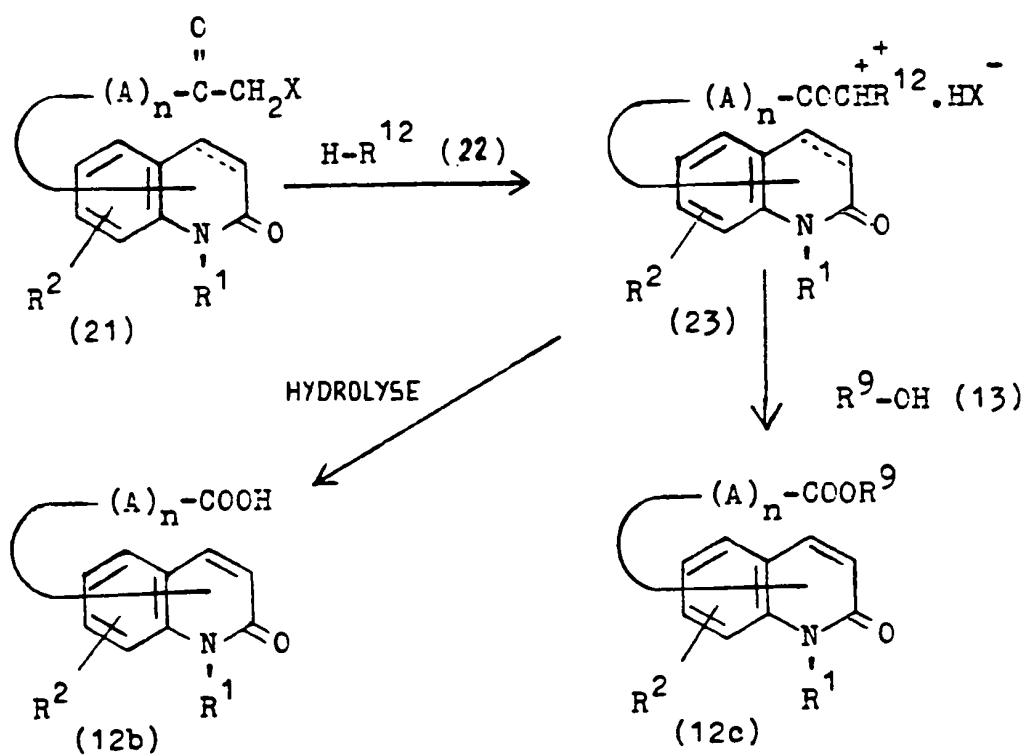


fig. 15.

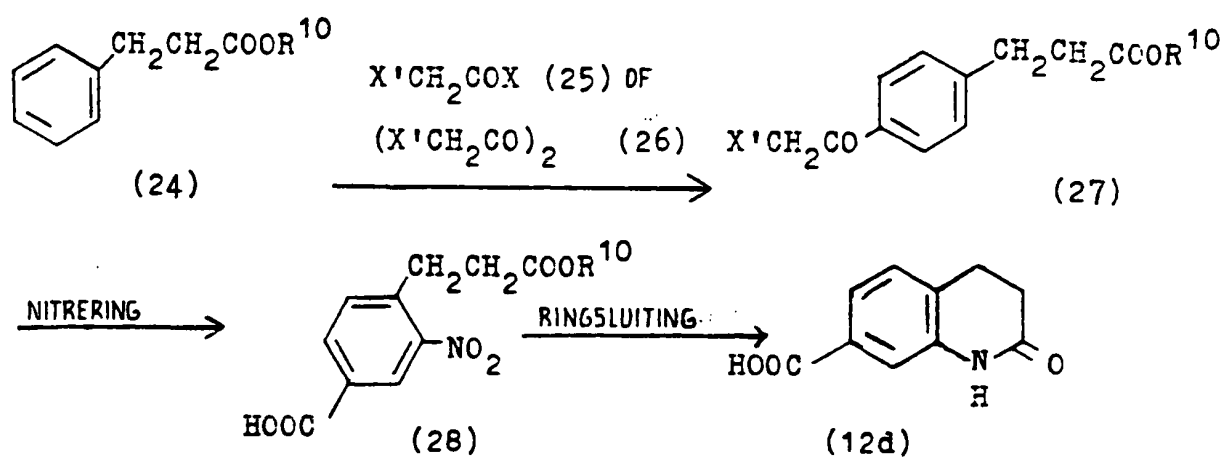


fig. 16.

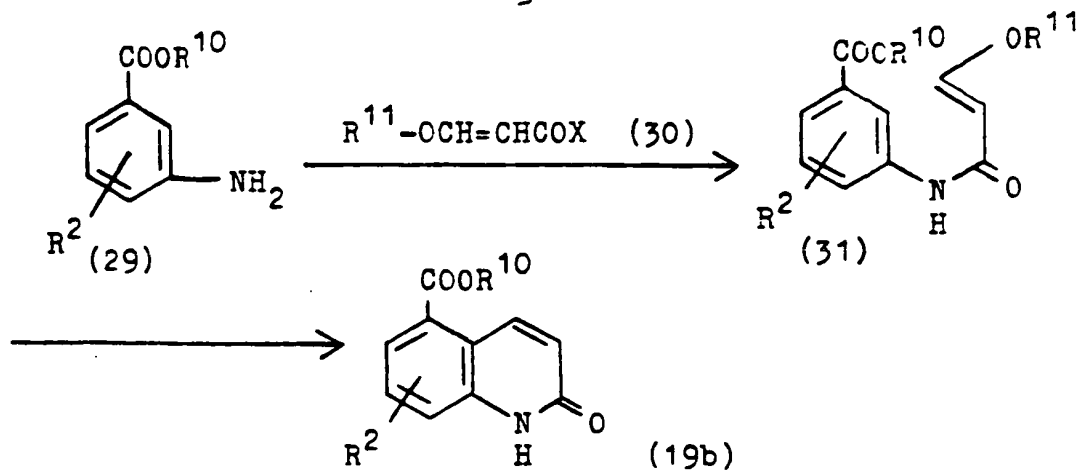


fig. 17.

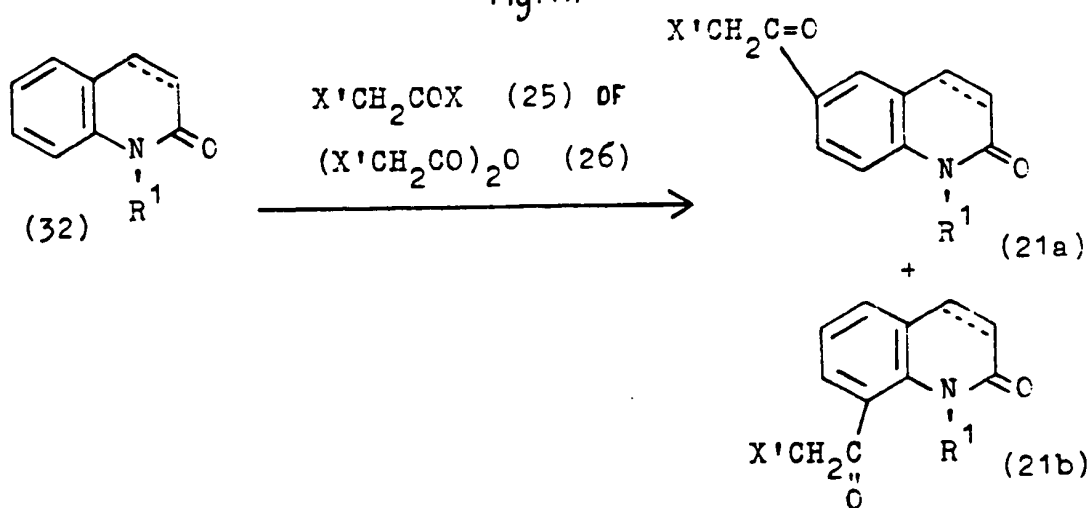


fig. 18.

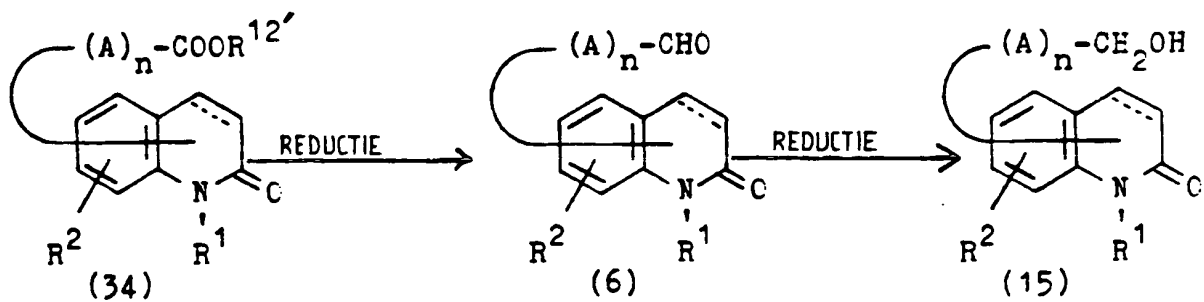


fig. 19.

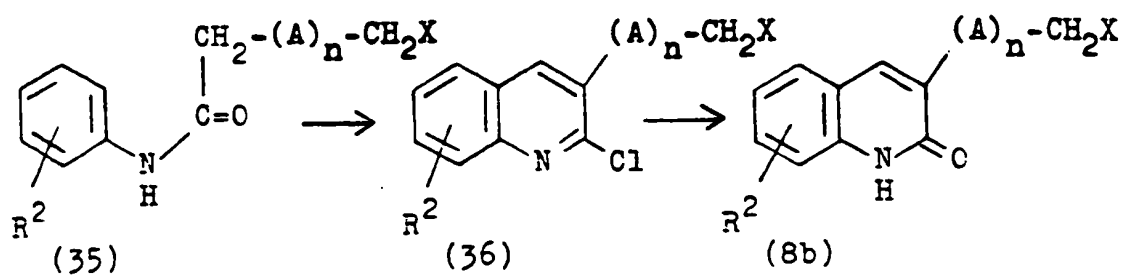


fig. 20.

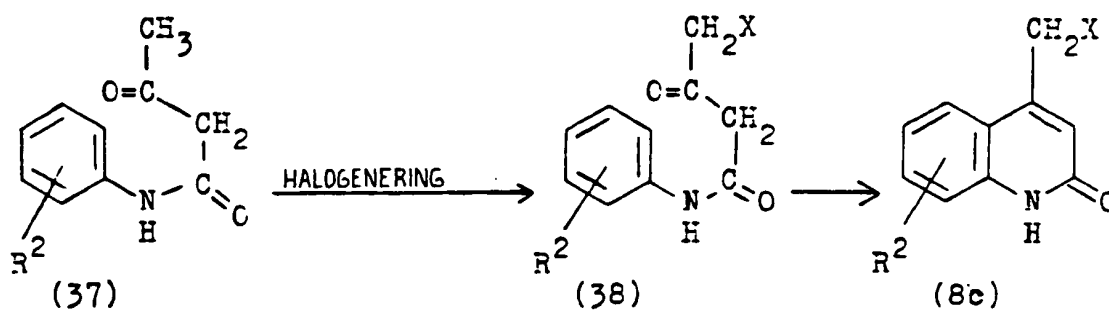


fig. 21.

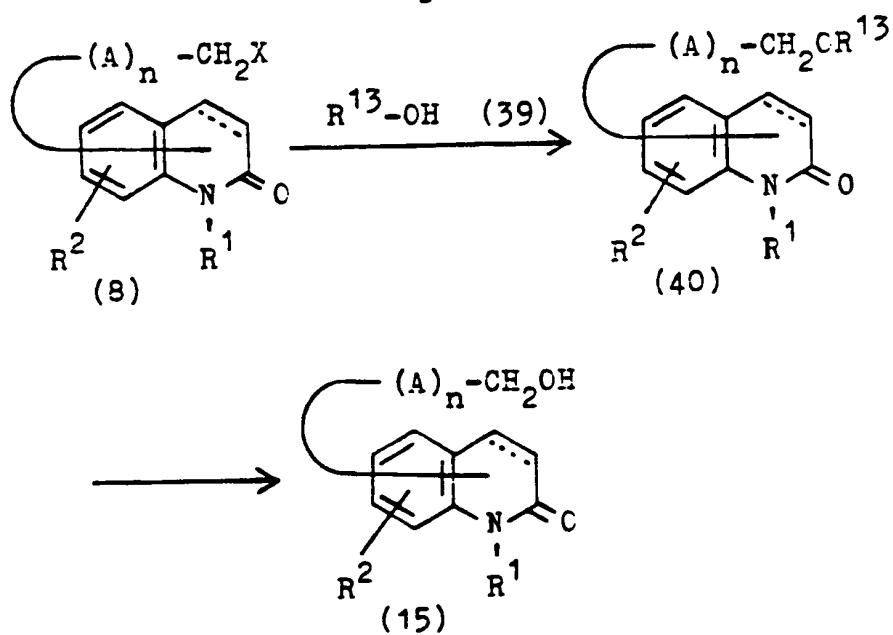


fig. 22.

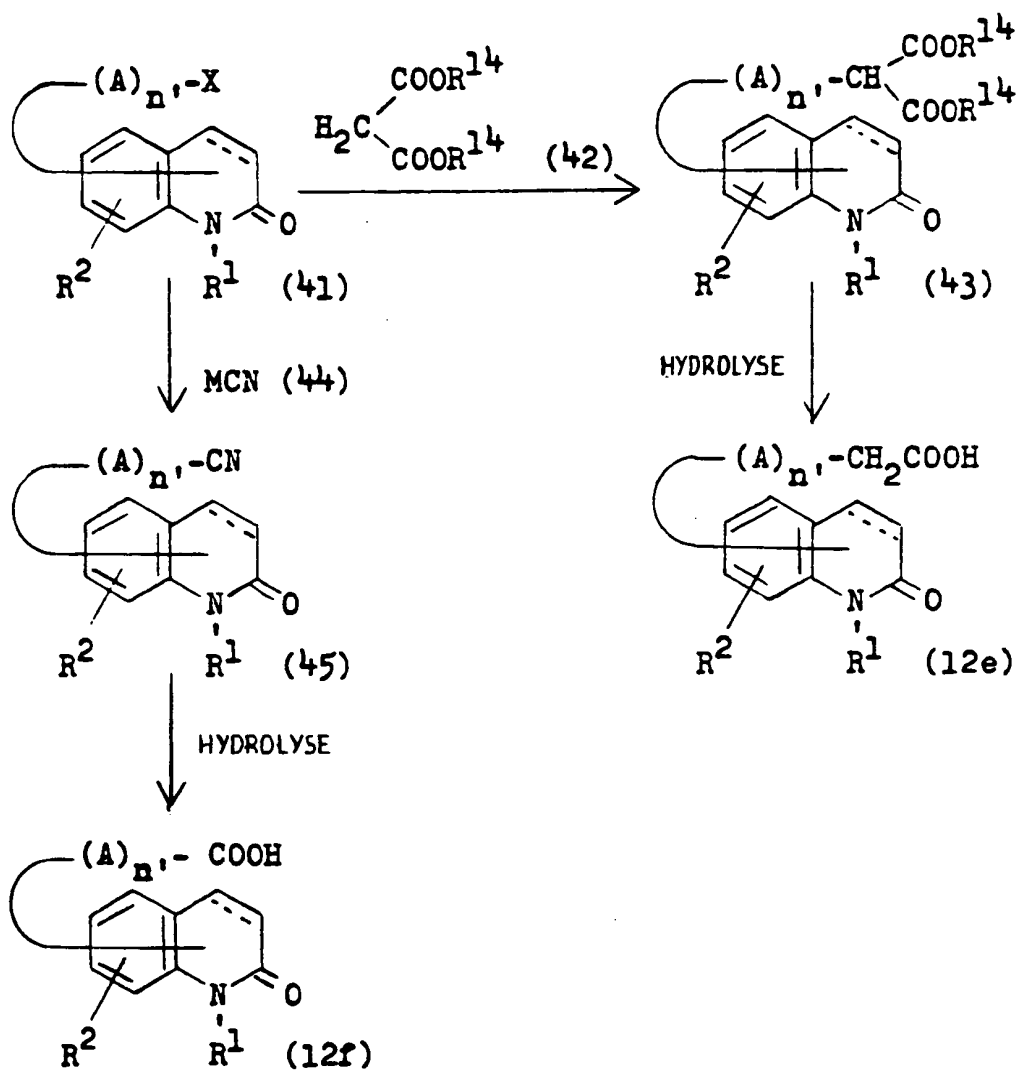


fig. 23.

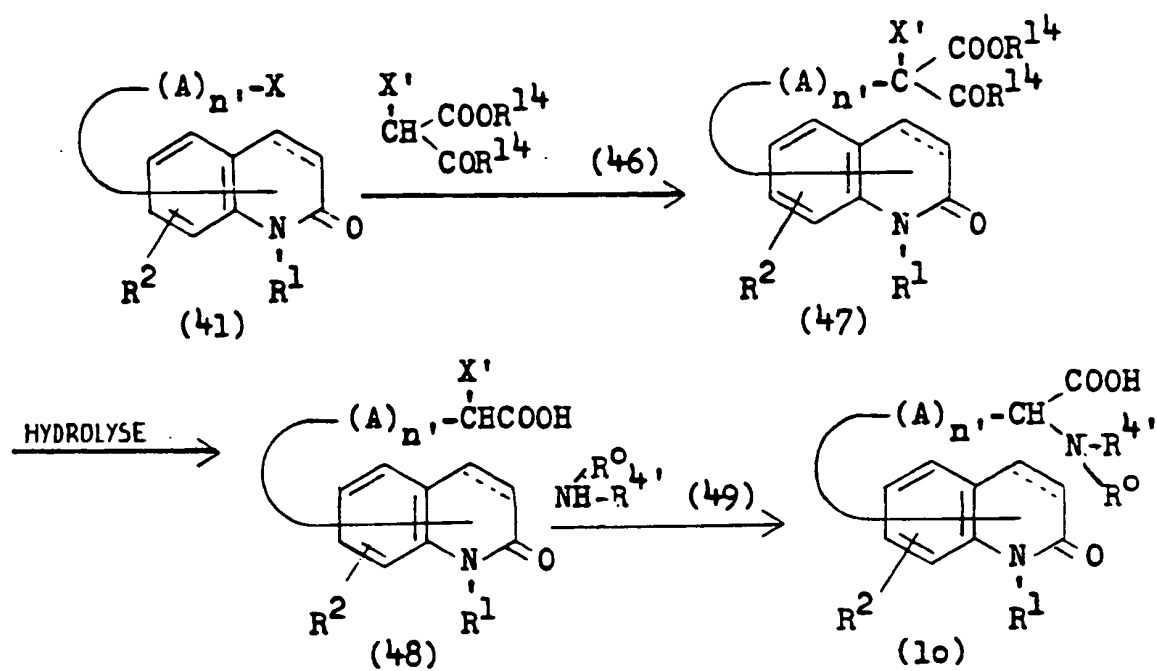


fig. 24.

