

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

210 905 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 28/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 01. 07.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 40 00 397 1990. 01. 09. DE

(51) Int. Cl.⁶

C 07 J 9/00

A 61 K 31/35
A 61 K 31/575
C 07 D 339/08
C 09 K 15/04
C 07 D 311/72
C 07 D 319/06
C 07 D 307/62
C 07 D 339/00
C 11 B 5/00
A 61 K 31/66
C 07 D 339/04
A 61 K 31/375
C 07 F 9/117

(40) A közzététel napja: 1992. 03. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 09. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Weithmann, Klaus Ulrich, Hofheim/Taunus (DE)
dr. Wess, Günther, Erlensee (DE)
dr. Seiffge, Dirk, Mainz (DE)

(73) Szabadalmaz:

HOECHST AG., Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Eljárás lipidszelektív antioxidánsok előállítására és alkalmazására,
továbbá eljárás gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány eljárás az új, lipidszelektív antioxidáns hatású, (CI) általános képletű vegyületek előállítására. A a molekula antioxidáns részét, X a lipofil részt és L az A és X részek közötti összekötő tagot képviseli.

A jelentése (1), (2) vagy (3) általános képletű csoport, 1,2-ditiacikloalkil vagy 1,2-ditiacikloalkenil-csoport vagy ez utóbbiak hidrogénezéssel redukált ditiolalakja, a képletekben Q egyszerű kötést, E oxigénatomot, R₁ alkil- vagy alkoxycsoportot, egyikük alkilfenil- vagy foszfátészter-csoportot is jelenthet;

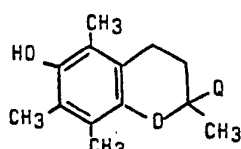
X jelentése (4) általános képletű csoport (ahol R¹³

terc-butilcsoportot, E oxigénatomot vagy -O-, -OH csoportot jelent) vagy alkil-, cikloalkil- vagy C₁₆₋₁₈ alkanoilcsoport;

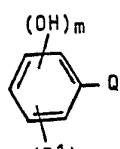
L jelentése egy vagy több alkil-, alkoxi-, foszfátészter-, -NH-, -N(alkil)- vagy -O- csoportból felépülő összekötő lánc;

a és a' jelentése egymástól függetlenül 1 vagy 2.

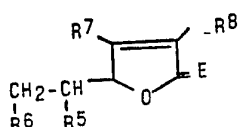
A találmány kiterjed a (CI) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, valamint a vegyületek élelmiszer- és egyéb ipari antioxidánsként való alkalmazására is.



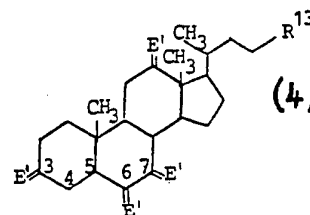
(1)



(2)



(3)



(4)

(A)_a(L)(X)_{a'} (CI)

Az élelmiszeriparban tartósító adalékként használnak antioxidánsokat, minthogy – oxidálódás következtében – az élelmiszerek nemkívánatos változásokat szenvedhetnek. Ismeretes az is, hogy az élelmiszerek lipid-komponensei különösen érzékenyek oxidációs hatásokra: levegőn való tárolás során megavasodnak, mert kémiai változások eredményeként gyökös közbelső termékeken keresztül részben átalakulnak peroxidokká és telítetlen aldehidekké. Hasonlóan káros folyamatok mennek végbe hosszúláncú szerves vegyületek öregedésekor is; például kaucsuk, műanyagok vagy ásványolaj esetében. Ismeretes például, hogy a lipidoldható BHA (vagyis a butilezett hidroxianizol: vö. Merck-Index, 10. kiadás, Rahway, Amerikai Egyesült Államok, 1983, 1521. sz., 215. oldal), a még inkább lipidoldható BHT (butilezett hidroxitoluol: az említett szakirodalmi helyen az 1520. sz. vegyület) és az ugyancsak lipidoldható, de nem stabil, hő- és fényérzékeny E-vitamin (az említett szakirodalmi hely 1437. oldalán a 9832. sz. vegyület), valamint a lipidekben oldhatatlan aszkorbinsav (az említett szakirodalmi hely 120. oldalán a 846. sz. vegyület) használható tartósító szerként.

Találmányunk tárgyát olyan új antioxidánsok képezik, amelyek lipofil közegben különösen előnyös hatásokat fejtenek ki. Ezeknek az antioxidánsoknak a [CI] általános képletében:

a és a' jelentése – egymástól függetlenül – 1 vagy 2;

A a (CI) általános képletű vegyület molekulájának antioxidáns részét képviseli, jelentése (1), (2) vagy (3) általános képletű csoport, vagy 2–6 szénatomos 1,2-ditiacikloalkil- vagy 1,2-ditiacikloalkenil-csoport vagy ezek ditiol alakja; a fenti általános képletű csoportokban

Q jelentése egyszeres kötés,

R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport,

R⁵ jelentése hidrogénatom, EH, EQ vagy Q,

R⁶ jelentése hidrogénatom, EH, EQ vagy Q,

R⁷ jelentése azonos R⁶ jelentésével vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített kétértékű vagy háromértékű fenolból származó gyök,

R⁸ jelentése hidrogénatom vagy –PO(OR⁹)₂ általános képletű csoport és ebben

R⁹ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

E jelentése oxigénatom,

m értéke 1 vagy 2,

n értéke 1 vagy 2,

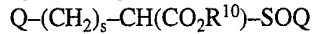
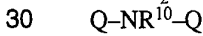
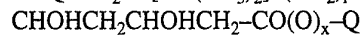
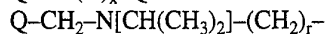
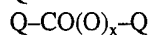
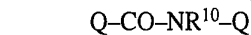
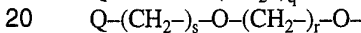
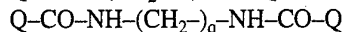
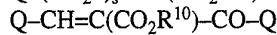
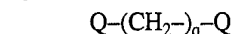
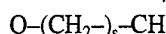
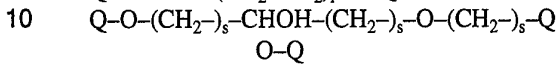
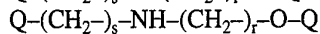
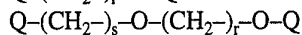
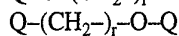
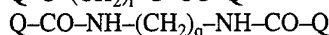
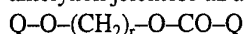
m+n = 3 vagy 4;

X a lipofil molekularészt képviseli, jelentése (4) általános képletű csoport, vagy 3–24 szénatomos alkilcsoport, 6–8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy egy 16–18 szénatomos alkanoilcsoport; a (4) általános képletben

R¹³ jelentése –CH(CH₃)–CH₂CH₂–Q¹ csoport, ahol Q¹ jelentése hidrogénatom vagy Q,

E' jelentése oxigénatom vagy (alfa,béta- OH, H), (alfa,béta- Q, H), mimellett a 4,5-, az 5,6- vagy a 7,8-helyzetben egy kettőskötés lehet;

L összekötő lánc az A és X molekularészek között, amelynek jelentése az alábbi lehet:



és ezekben

x jelentése 0 vagy 1

q jelentése 1–5, előnyösen 3

35 r jelentése 1–5, előnyösen 2

s jelentése 1–5, előnyösen 1.

A fenti meghatározásnak megfelelő (CI) általános képletű vegyületek sorában előnyösek azok, amelyek az A molekularész helyén a ditia-alakban (7), (8), (9) vagy (11) általános képletű csoportot – ezekben a képletekben

R¹⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R¹⁵ jelentése –(CH₂)_b–Q általános képletű csoport és ebben b értéke 0–12, különösen 0–4,

Q jelentése egyszeres kötés;

R¹⁷ jelentése Q és R¹⁸ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy –O–COR¹⁹ acil-oxi-csoport, ahol R¹⁹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy

50 R¹⁹ jelentése Q;

R²⁰ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

55 Y jelentése oxigénatom vagy két hidrogénatom – vagy ezek hidrogénezéssel redukált ditiol-alakjának megfelelő csoportot tartalmaznak.

Különösen előnyösek ezek sorában az A molekularészként a (8) általános képletnek – ahol R¹⁴ jelentése hidrogénatom és R¹⁵ jelentése –(CH₂)–Q – megfelelő csoportot tartalmazó vegyületek.

60

További előnyös liposzelektív vegyületként említ-
hetők az A helyén (3) általános képletű csoportot és
ebben R⁷ helyén (36) képletű csoportot tartalmazó (CI)
általános képletű vegyületek.

Ugyancsak igen előnyösek az A molekularészként
olyan (3) általános képletű csoportot tartalmazó vegyü-
letek, amelyen

E jelentése oxigénatom,

R⁵, R⁶ és R⁷ jelentése egymástól függetlenül hidroxil-
csoport vagy -O-Q,

R⁸ jelentése hidrogénatom vagy Q,

azzal a kikötéssel, hogy R⁵, R⁶, R⁷ és R⁸ közül legfel-
jebb kettő tartalmazhat Q-t, illetőleg legfeljebb kettő-
nek a jelentése lehet Q egyszerű kovalens kötés.

Az X lipofil molekularész szempontjából előnyös-
ként kiemelhetők az X helyén koleszterinből, koleszta-
nolból, kólsavból vagy dezoxikólsavból levezethető
csoportot tartalmazó (CI) általános képletű vegyületek,
továbbá azok, amelyek X helyén CH₃-(CH₂)_r-Q, Q-
C(CH₃)₃, Q-CH(CH₂)_d vagy Q-C=C-(CH₂)₅-CH₃,
R¹⁰-CO₂-(CH₂)_z-Q csoportot – ahol d=4-6 és t=

3-24, előnyösen 6-18, z=0 vagy 1 – tartalmaznak.
A fenti meghatározásoknak megfelelő (CI) általá-
nos képletű vegyületek a találmány szerint önmaguk-
ban ismert eljárásokkal állíthatók elő, oly módon, hogy
az A és X molekularészeket szolgáltató vegyületeket
szabad vagy a szükséghez képest védett alakban az A
és X molekularészek közötti hidat képező L csoport
reakcióképes származékával reagáltatjuk és az adott
esetben jelenlévő védőcsoportokat lehasítjuk.

Az A és X molekularészek képzésére szolgáló ve-
gyületeket szabadon, védett állapotban vagy reakcióké-
pes származék formájában lehet felhasználni. Az L
molekularésszel való összekapcsolást L valamelyik re-
akcióképes származékával hajtjuk végre. Abban az
esetben, ha védőcsoporttal ellátott vegyületeket hasz-
nálunk fel, a molekularészek összekapcsolását követő-
en lehasítjuk a védőcsoportot.

Eljárásunkat konkrétan a kísérleti részben, példák-
kal ismertetjük. A találmányunk szerint előállítható,
(CI) általános képletű vegyületeket antioxidáns adalék-
ként lehet felhasználni például a zsírokat, olajokat,
műanyagokat és kaucsukot feldolgozó iparágakban
(így az élelmiszeriparban, a kozmetikai iparban, a
gyógyszeriparban, a gumiiparban és a kőolajfeldolgozó
iparban), továbbá tartósítók szerként lehet alkalmazni
zsírokban (lipidekben) és hosszúláncú szénhidrogén-
polimerekben.

Amint a következőkben kifejtjük, az emberi vagy
állati test lipid-alkotórészeinek (például a vérben talál-
ható zsírnak vagy a biomembránok lipidjeinek) az in
vivo oxidációja káros következményekkel jár:

A vér a kissűrűségű lipoproteinnel (LDL) fontos
lipideket, elsősorban koleszterint szállít. A fiziológiai
feltételek mellett az LDL szabályozott kölcsönhatásban
van a véredényrendszerrel. A véredény fala szabályo-
zott folyamat keretében speciális receptorok közvetíté-
sével felveszi az LDL-t, amelynek lipid-alkotóelemei
ott energiahordozóként vagy sejtépítő elemekként áll-
nak rendelkezésre. Amikor azután nem elegendő az

oxidáció elleni védőhatás, például főleg hiperlipidémás
körülmények között, a vérszír oxidálódik. Az oxidált
vérszír, illetve LDL megkerüli a speciális LDL-recep-
torokat és gátlás nélkül kerül a véredényfalak által
felvételre, aminek az eredményeként a receptoros sza-
bályozás folyamata felmondja a szolgálatot. A főleg
gyökös közbenső termékek részvételével végbemenő
toxikus folyamatban például mutagén és sejtméreg tu-
lajdonságokkal rendelkező oxidációs termékek kelet-
keznek a koleszterinből [Proc. Natl. Acad. Sci. USA,
81., 4198-4202 (1984)], ugyanakkor a telítetlen zsír-
savmaradékokból oxidatív lebomlással például erősen
biocid hatású hidroxil-alkének keletkeznek. A betegség
lefolylásának későbbi szakaszában a véredény érintett
környéke a makrofágok részvételével kialakuló, úgy-
nevezett habsejtek képződése révén jelentős mértékben
károsodik. Ez a sima véredényizomzat elterjedéséhez
és végül az ateroszklerotikus lemezek kialakulásához
vezet, amely lemezek szűkítik a vérpályákat. A vérpá-
lyákban véralvadék csapódhat ki és végül egy infarktus
maradandó károsodást vagy a beteg halálát eredmé-
nyezheti.

Ezeket a patológikus folyamatokat nem lehet csu-
pán diétás módszerekkel teljes mértékben meggátolni a
vér lipidszintjének csökkentése révén. A vér lipidszint-
jének gyógyszeres csökkentése ugyan a technika állá-
sához tartozik; megvan azonban az a hátránya, hogy
befolyásolja a komplex lipid-anyagcsere folyamatot. A
fiziológiai feltételek mellett az anyagcsere-folyamatok
pontosan kiegyensúlyozott módon mennek végbe. En-
nek az egyensúlynak a befolyásolása – főleg abban az
esetben, ha hosszabb időszakra van szó – törvényszer-
űen eredményez nemkívánatos biológiai reakciókat is.
A lipidszintet csökkentő gyógyszerek – így a Clofibrat
vagy a nikotinsav – nemkívánatos mellékhatásai példá-
ul a következő szakirodalmi helyen vannak ismertetve:
Meyler's Side Effects of Drugs, 10. kiadás, Elsevier
Amsterdam-New York-Oxford, 1984.

A találmányunk szerinti eljárással előállítható,
lipidoldható antioxidánsok a lipidekben kifejtett védő-
hatásuk révén előnyösen alkalmazhatók azoknak a be-
tegségeknek a megelőzésére és kezelésére, amelyeknél
– például gyökös – oxidációs folyamatok szerepet ját-
szanak. Elsősorban a véredényfalak már ismertett
károsodásával kapcsolatos megelőzésre és kezelésekre
használhatók ezek a vegyületek.

A találmányunk szerinti anyagokat – elsősorban
oxidációgátló tulajdonságaik révén – más, olyan gyó-
gyászati problémák megoldására is fel lehet használni,
amelyeknél biológiai hatású gyökök szerepet játsza-
nak. Így például kezelni lehet ezekkel a vegyületekkel
a gyulladási folyamattal járó betegségeket, elsősor-
ban az olyan krónikus gyulladási megbetegedéseket
mint a reuma vagy az ízületi gyulladás, javítani lehet a
vérátfolyást például olyan agyi károsodások esetén,
amelyeket a szélütés idéz elő, javítani lehet a helyzetet
idegsejtek elhalásával járó betegségek – például
Alzheimer-kór esetén, a perifériás véredények meg-
betegedése – például trombózis vagy elmeszesedés –
esetén, de fel lehet használni ezeket a vegyületeket a

fény, a besugárzás vagy – például a rákgyógyászatban alkalmazott – kemikáliák, így az Adriamycin, nemkívánatos mutagén, sejtmérgező és rákkeltő hatásai ellen is csakúgy, mint a véredényelzáródások megszüntetése után vagy a szervátültetéseket, illetve a szövetátültetéseket követően, valamint – például újszülötteknél – az oxigénhiányos állapotok megszüntetése után esetenként fellépő reperfüziós károsodások ellen. Alkalmasként továbbá a találmányunk szerinti eljárással előállítható vegyületek a májkárosodások esetén is.

A klinikai-terápiás alkalmazáshoz a találmányunk szerinti eljárással előállított antioxidánsokat „prodrug”-ok – például sóik – alakjában is lehet alkalmazni; ezekből a vegyületekből azután csak in vivo – vagyis csak a szervezetbe kerülve – képződik a hatóanyag.

Fémkationokként például olyan fémek kationjait lehet alkalmazni mint például az alkálifémek közül a lítium, a nátrium és a kálium, az alkáliföldfémek közül a magnézium és a kalcium, továbbá – adott esetben citromsavval vagy etiléndiamin-tetraecetsavval vagy hasonló vegyületekkel kelátta alakított formában – olyan fémek kationjait mint amilyen az alumínium, a cink és a vas.

Aminkationként számításba jöhetnek olyan primer, szekunder vagy tercier aminoknak a kationjai mint amilyenek az alkil-aminok, például a mono-, di- vagy trimetil-amin, a mono-, di- vagy trietil-amin, a mono-, di- vagy tripropil-amin, a mono-, di- vagy triizopropil-amin, a mono-, di- vagy tributil-amin, a mono-, di- vagy triizobutil-amin, a mono-, di- vagy tri(tercier-butil)-amin, továbbá az N-(metil-hexil)-amin, az N-metil-hexil-amin, a benzil-béta-fenil-etil-amin, az etiléndiamin, a dietiléntiamin, a pirrolidin, a piperidin, a morfolin, a piperazin, a mono-, di- és trietanolamin, az etil-dietanolamin, az N-butil-etanolamin, a trisz(hidroxi-metil)-amino-metán stb.

Alkalmasként lehetnek például a triptaminsók és a ciszteinsók, valamint a lizin és az arginin bázikus aminosói.

Megfelelő kvaterner aminkationok lehetnek például: tetrametil-ammonium-kation és benzil-trimetil-ammonium-kation.

Ezeket a kationokat a találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek anionos formáinak sóképzéséhez is fel lehet használni, amelynek során a kationos formák esetében előnyös a kloridion és a fluoridion.

A következőkben ismertetjük antioxidáns kompozíciók, valamint gyógyszerkészítmények elkészítését.

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületeket a szokásos módon adjuk hozzá a védendő lipidhez. A találmányunk szerinti antioxidánsok hozzáadott mennyisége széles tartományban változhat. Amint erről a kísérleti részletben szó esik, elsősorban nagy koncentrációjú antioxidáns/lipid oldatokat állíthatunk elő. Az így stabilizált készítményeket azután különböző módon, például levegőn lehet kezelni, majd végül ismét fel lehet hígítani.

A hígítás után a kaucsuk, a gumi, a műanyag, a zsír és az olaj általában 1 tömegszázalékig terjedő mennyiséget vagy még többet tartalmaz az említett antioxidánsokból, jöllehet az adalékból már 0,1 t% is elegendő

lehet. Az emberi fogyasztást szolgáló zsírok és olajok esetében a találmányunk szerinti eljárással előállítható antioxidánsokat 0,5 t%-ig terjedő mennyiségben, célszerűen 0,005–0,03 t% mennyiségben használjuk. Ezek a keverési arányok liposzómák előállítása esetén is érvényesek.

Abban az esetben, ha megelőzést vagy olyan gyógykezelést szolgáló gyógyszerekről van szó, amelyek hiperlipidémiás és trombotikus perifériák és az agy károsodásakor – elsősorban az emberi és az állati szervezetben levő erek megbetegedésekor – kerülnek alkalmazásra, a szükséges dózis a megbetegedés jellegétől és súlyossági fokától, illetve a kezelendő állat fajától függ, de tekintettel kell lenni a kezelt egyed korára, tömegére és egészségi állapotára is. Embereknél – ahol elsősorban izomba vagy vénába adott injekcióval juttatják a szervezetbe a hatóanyagokat – napi adagként már 0,05–100 mg is elegendő. Ezzel kapcsolatban azonban megemlíti, hogy akár 200 mg/nap vagy 500 mg/nap dózisokat is lehet alkalmazni, nagyobb hatáserősség elérése céljából.

Különösen egyszerű a hatóanyagokat szájon, bélen vagy bőrön keresztül a szervezetbe juttatni. Ezekben az esetekben mindenesetre lényegesen nagyobb – akár a 2,5 g/nap értéket is elérő – dózisok alkalmazása is szükségessé válhat, jöllehet általában 50 mg/nap és 800 mg/nap értékek közötti dózisok elegendőnek bizonyulnak. A felsorolt dózisértékek napi egyszeri adagoláshoz kerültek megadásra. Természetesen napi két, három vagy akár nyolc alkalommal is szervezetbe lehet juttatni a hatóanyagokat, az adagolás gyakoriságának megfelelően csökkentett dózisokban.

Az ismertetett felhasználásokhoz alkalmas gyógyszerkészítményeket a technika állásának megfelelő módszerekkel lehet előállítani. A találmányunk szerinti eljárással előállítható hatóanyagokat ki lehet szerelni porok, gélek, emulziók, diszperziók vagy oldatok formájában, és például cseppenként vagy kanállal kerülhetnek beadásra, illetőleg kapszulák tartalmaként – beleértve a mikrokapszulákat és a liposzómákat is – kerülnek a szervezetbe. A kapszulák és liposzómák felhasználásakor azonban tekintettel tudunk lenni a burkolatra és a hatóanyag-hordozó funkciójára is.

Szilárd gyógyszer-kiszárlási formák esetén, így például tabletták (beleértve: draszték és pirulák) esetén vagy kúpok esetében az egy dózist tartalmazó adagokat szokásos eljárásokkal, így például préseléssel, mártásos, örvényágyas vagy dobdrasztírozással lehet előállítani. Ezek a kiszárlási formák hordozóanyagot és más, szokásosan használt segédanyagokat – így például zselatint, agarózt, keményítőket, így burgonya-, kukorica- vagy búzakeményítőt, továbbá cellulózt, például etil-cellulózt; szilícium-dioxidot, különböző cukrokat, így például tejcukrot; valamint magnézium-karbonátot és/vagy kalcium-foszfátot – tartalmaznak. A drasztírozóoldat általában cukor- és/vagy keményítőszirup, és többnyire tartalmaz még zselatint, gumiarábikumot, poli(vinil-pirrolidon)-t, szintetikus cellulózészter, felületaktív anyagokat, lágyítókat, pigmenteket és hasonló adalékokat, a technika állásának megfelelően.

A gyógyszerkészítmények előállításához felhasználhatjuk az összes szokásosan alkalmazott folyásszabályzó adalék, kenő, illetve síkosító adalék bármelyikét, például a magnézium-sztearátot és használhatunk leválasztószereket is.

A hatóanyagokat kapcsolhatjuk például ioncserélőkhöz, például polisztirol/divinil-benzolszulfonsavhoz vagy adszorbeálthatjuk retardálóanyagon, így cellulóz- vagy polisztirolgyanta bázisú retardálóanyagon, például hidroxietil-cellulózon. Az így „bezárt” hatóanyaggal készletetett hatást is el lehet érni a hatóanyag szabaddá válásának elnyújtott folyamata révén; olyan módon, hogy az érintett réteget szokásos, gyomorsavban oldható bevonattal látjuk el.

A kísérleti részben részletesen bizonyítjuk a találmányunk szerinti eljárással előállítható lipofil vegyületeknek a kiemelkedően jó antioxidatív sajátosságait; első sorban olyan módon, hogy a technika állásának megfelelő antioxidánsokkal is összehasonlíttuk őket.

A következő vegyületeket állítottuk elő; azzal a megjegyzéssel, hogy a vegyületek mindegyike a [CI] általános képlettel leírható vegyületek körébe tartozik, és abban az esetben, ha az egyes vegyületképletekben vannak szabad vegyértékekkel rendelkező szénatomok, úgy kell tekinteni, hogy a szabad vegyértékekhez hidrogénatomok kapcsolódnak:

N-[3-(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-kromán-2-karbamoil)-propil]-kólsavamid [(I) képletű vegyület]

N-[3-(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-kromán-2-karbamoil)-propil]-dezoxikólsavamid [(II) képletű vegyület]
(30)-2-[N-(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-kromán-2-karbamoil)-amino-etil]-3 béta, 7 alfa, 12 alfa-kólsav [(III) képletű vegyület]

N-hexil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-kromán-2-karboxamid [(IV) képletű vegyület]

N-(3-heptánsavamido-propil)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-kromán-2-karboxamid [(V) képletű vegyület]

N-oktadecil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-kromán-2-karboxamid [(VI) képletű vegyület]

N-(3-hexadekánavamido-propil)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-kromán-2-karboxamid [(VII) képletű vegyület]

Ciklohexil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-kromán-2-karboxamid [(VIII) képletű vegyület]

4-[2-(5-koleszten-3 béta-il-oxi)-etoxi-metil]-2,6-di(tercier-butil)-fenol [(XIII) képletű vegyület]

2,6-di(tercier-butil)-4-(7-noninil)-fenol [(XVII) képletű vegyület]

2-[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-benzil]-3-oxo-dokozánsav-etil-észter

5-{2-[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-fenil]-1,3-ditian-4-il}-valeriánsav [(XIX) képletű vegyület]

6,8-bisz[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-fenil]-metil-tio-oktánsav-tercier-butil-észter [(XX) képletű vegyület]

(2RS)-1-O-[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-benzil]-3-O-oktadecil-glicerín [(XXI) képletű vegyület]

(2RS)-2-O-[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-benzoil]-1-O-oktadecil-glicerín [(XXII) képletű vegyület]

2-[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-benzil]-3-hidroxi-dokozánsav-etil-észter [(XXIV) képletű vegyület]

1,3-dihidroxi-2-[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-benzil]-dokozán [(XXV) képletű vegyület]

(5RS)-[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-benzil]-2,2-dimetil-(6R,S)-nonadecil-1,3-dioxolán [(XXVI) képletű vegyület]

5 2-[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-benzil]-3-hidroxi-dokozánsav-etil-észter [(XXVII) képletű vegyület]

(E,Z)-2-[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-benzilidén]-3-oxo-dokozánsav-etil-észter [(XXVIII) képletű vegyület]

10 2-O-oktadecil-3-O-[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-fenil-metil]-aszkorbinsav [(XXIX) képletű vegyület]

2-O-(2-koleszteril-oxi-etil)-aszkorbinsav [(XXXIII) képletű vegyület]

15 6-O-oktadekanil-2-O-(O*,O*-dietil-foszforil)-aszkorbinsav [(XXXIV) képletű vegyület]

5-O,6-O-dioktadekanil-2-O-(O*,O*-dietil-foszforil)-aszkorbinsav [(XXXV) képletű vegyület]

20 1,3-bisz[2-(2-O-aszkorbil-oxi)-etoxi]-2-oktadecil-propán [(XXXVI) képletű vegyület]

Oktadecil-foszonsav-di(2-O-aszkorbil)-észter [(XXXVII) képletű vegyület]

Koleszterin-(6R,S)-dihidrolipoát [(XLVI) képletű vegyület]

25 N-[2-(5-koleszten-3 alfa-il-oxi)-etil]-dihidroliponsavamid [(XLVII) képletű vegyület]

N-[3-(6,8-dimerkapto-oktanoil-amino)-propil]-dezoxikólsav [(XLVIII) képletű vegyület]

N-oktadecil-DL-dihidroliponsavamid [(XLIX) képletű vegyület]

30 DL-dihidroliponsav-oktadecil-észter [(L) képletű vegyület]

DL-alfa-liponsav-oktadecil-észter [(LI) képletű vegyület]

35 N-oktadecil-DL-alfa-liponsavamid [(LII) képletű vegyület]

Koleszterin-(6R,S)-lipoát [(LIII) képletű vegyület]

A felsorolt vegyületek előállítását a következőkben ismertetjük.

40

1. példa

Az 1. reakcióvázzalattal szemléltetett eljárás

a) 1,0 g (4,0 mmol) 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-kromán-2-karbonsavat – amelyet az Aldrich-cégtől

45 szereztünk be – feloldottunk 50 ml tetrahidrofuran és 2,8 ml trietil-amin elegyében, majd az így kapott oldatot 0 °C-on 0,77 ml (8,0 mmol) klór-hangyasav-etil-észterrel elegyítettük. Az így kapott elegyet 15 percen keresztül kevertettük 0 °C-on, majd 30 percen át a

környezet hőmérsékletén. Végül az elegyhez hozzáadtunk 1,86 g (4,0 mmol) szilárd 70 képletű amint: a

50 kapott elegyet 3 óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékletén. (A 70 amint úgy állítottuk elő, hogy a kólsav-metil-észtert feleslegben vett 1,3-diamino-propánnal reagáltattuk oldószer alkalmazása nélkül, 5 órás forralással, visszafolyatás mellett.) A reakcióelegyet

vízre öntöttük és háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, magnézium-szulfát

55 felett szárítottuk és bepároltuk. A kapott anyagot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként etil-acetát és

60

metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 2,11 g mennyiségben fehér színezéket kaptunk, amelynek az olvadáspontja 102–105 °C volt.

b) A fenol felszabadításához az a) pontban leírtak szerint előállított anyagból 2,11 g-ot (2,74 mmol-t) feloldottunk 50 ml metanolban és a kapott oldatot összekevertük 3,8 g (27 mmol) kalcium-karbonáttal. A keletkezett elegyet 1 órán keresztül forraltuk visszafolyatás közben, majd a továbbiakban lepároltuk az oldószert. A maradékot kikevertük vízzel és az anyagot lenuccsoltuk, majd kromatográfiás módszerrel tisztítottuk szilikagélén, miközben eluálószerként metilén-klorid és metanol 10:1,5 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 1,5 g (79 %) mennyiségben kaptuk meg az (I) képletű vegyületet, amelynek olvadáspontja 135–140 °C volt.

Vizsgálati eredmények:

$C_{41}H_{64}N_2O_7$: (696) M_s^1 , FAB², 3-NBA³ (LiJ: 703($M^+ + Li^+$))

ahol – és a későbbiek során a leírásban mindenütt – a rövidítések jelentése a következő:

1. M_s = tömegspektrum;
2. FAB = Fast Atom Bombardement (gyorsatomokkal való bombázás);
3. 3-NBA = 3-nitro-benzil-alkohol;
4. M^+ = molekulaion.

Az 1. példában leírt eljárással állítottuk elő a megfelelő kiindulási vegyületekből az I. táblázatban felsorolt (CIII) általános képletű vegyületeket.

I. táblázat

A vegyület képlete	R ^a jelentése	Tömegspektrum
(II)	(21) képletű csoport	$C_{41}H_{64}N_2O_6$ (608) M_s (FAB): 681
(III)	(22) képletű csoport	$C_{40}H_{61}NO_8$ (683) M_s (FAB, 3-NBA/LiJ): 696; ($M + 2Li - H$), 690 ($M + Li$)
(IV)	$-(CH_2)_5-CH_3$	$C_{20}H_{32}NO_3$ (333) M_s (DCI): 334 ($M - H$)
(V)	$-(CH_2)_3NH-C(O)-(CH_2)_5-CH_3$	$C_{24}H_{38}N_2O_4$ (418) M_s (FAB): 419
(VI)	$-(CH_2)_{17}-CH_3$	$C_{32}H_{55}O_3N$ (501) M_s (DCI): 502
(VII)	$-(CH_2)_3NH-C(O)-(CH_2)_{14}-CH_3$	$C_{33}H_{56}N_2O_4$ (544) M_s (DCI): 545
(VIII)	ciklohexil	$C_{20}H_{29}NO_3$ (331) M_s (DCI): 332

2. példa

A 2. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás

61 mg (1,27 mmol) nátrium-hidridet szuszpendáltunk 5 ml tetrahidrofuran és 5 ml dimetil-formamid elegyében, majd a kapott szuszpenzióhoz hozzácsepegtettünk – kevés tetrahidrofuranban oldva – 500 mg (1,16 mmol) 71 képletű szteroid alkoholt, amelyet a J.

Med. Chem. 1980., 1185 közlemény szerinti eljárással lehet előállítani. Ezt követően az elegyet 30 percen keresztül 50–60 °C-on tartottuk, majd 0 °C-on 180 mg (0,6 mmol) mennyiségű, a 2. reakcióvázlaton bekarikázott 72-es számmal jelölt aromás bromidot adtunk szilárd állapotban az elegyhez. Az elegyet 1 óra hosszat a környezet hőmérsékletén tartottuk, majd további 80 mg-ot adtunk hozzá a szerves bromidból. Az elegyet még egy óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékletén, majd vízre öntöttük és a vizes fázist megsavanyítottuk 1 normális sósavoldattal. A vizes fázist ezt követően háromszor extraháltuk dietil-éterrel, majd az egyesített éteres fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk és magnézium-szulfát felett szárítottuk. A fázist bepároltuk és kromatográfiás módszerrel tisztítottuk a maradékot szilikagélén. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Az anyag metanolból végzett átkristályosításával 240 mg mennyiségben kaptuk meg a (XIII) képletű vegyületet, amelynek az olvadáspontja 108–110 °C.

Vizsgálati eredmények:

$C_{44}H_{72}O_3$ (648), M_s (FAB, 3-NBA/LiJ): 655 ($M + Li^+$)

A 2. példában leírt eljárással állítottuk elő a megfelelő alkoholoknak a 72 képletű szerves bromiddal történő alkilezése útján a II. táblázatban felsorolt (CIV) általános képletű vegyületeket:

II. táblázat

A vegyület képlete	R ^b jelentése	Tömegspektrum
(XXI)	(23) képletű csoport	$C_{36}H_{66}O_4$ (562) M_s (DCI): 563 ($M + H^+$)
Kiindulási anyag: Helv. Chimica Acta, 71., 274 (1988)		
(XXIX)	(24) képletű csoport	$C_{39}H_{65}O_7$ (645) M_s (DCI): 646 ($M + H^+$)
Kiindulási anyag: J. Med. Chem., 31., 793 (1988)		

Az előbbihez hasonló módon állítottuk elő a (XX) képletű vegyületet, dihidroliponsav-(tercier-butil)-észterből és 2 ekvivalens mennyiségű, a 2. reakcióvázlaton 72-vel jelzett szerves bromidból kiindulva. A dihidroliponsav-(tercier-butil)-észtert a 19. példa szerint állítottuk elő, a liponsav-(tercier-butil)-észtert pedig a 17. példa szerint.

Analízis: $C_{42}H_{68}S_2O_4$ (700), M_s (DCI): 701 ($M + H^+$)

3. példa

A 3. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás

a) 5 ml (33,8 mmol) n-oktán oldatához argonatmoszférában, –20 °C és –40 °C közötti hőmérsékleten 21 ml (33,6 mmol) n-butil-lítiumot (hexán) csepegtettünk. A keletkezett elegyhez 1 óra eltelté után 2,8 g (12 mmol) 3,5-di(tercier-butil)-hidroxibenzaldehidet csepegtettünk hozzá, kevés tetrahidrofuranral elkészített oldat formájában. [A 3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxibenzaldehidet az Aldrich-cégtől szereztük be.] Az elegyet egy éjszakán át kevertettük, a környezet hőmérsékletén, majd 2 normális sósav és jég elegyére öntöttük és háromszor extraháltuk

dietil-éterrel. Az egyesített szerves fázisokat kétszer mostuk telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd magnézium-szulfát felett szárítottuk. Bepárlást követően 4,96 g maradékot kaptunk, amelyet a b) művelet során konvertáltunk.

b) Az a) művelet során keletkezett, 4,96 g mennyiségű alkoholt feloldottuk 45 ml diklór-metánban és a keletkezett oldatot 4,66 g (21 mmol) piridínium-klórkromáttal reagáltattuk. A reakcióelegyet két óra hosszat a környezet hőmérsékletén tartottuk, majd dietil-éterrel hígítottuk és dekantáltuk. Ezt követően kromatográfiás tisztítást hajtottunk végre szilikagélen. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyét alkalmaztuk. Ilyen módon 2,82 g mennyiségben, 57 %-os hozammal kaptuk meg a (XVII) képletű vegyületet, amelynek az olvadáspontja 63–65 °C.

4. példa

A 4. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás

500 ml széntetraklorid, 44,8 g (0,2 mol) 2,6-di(tercier-butil)-p-krezol, 35,6 g (0,2 mol) NBS és 400 mg AIBN elegyet 2 óra hosszat forraltuk visszafolytatás közben. Az elegyet lehűtés után leszűrjük és bepároltuk. Kvantitatív kitermeléssel 63,9 g 72 képletű vegyületet kaptunk.

5. példa

Az 5. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás

5 ml tetrahidrofuranba 1,09 g (25 mmol) nátrium-hidridet tettünk és az elegyhez 0 °C-on, nitrogénatmoszférában hozzácepegettünk 15 ml tetrahidrofuranban feloldott, 3,82 g (10 mmol) mennyiségű keto-észtert, amelyet a reakcióvázlaton 73-assal jelöltünk. (A 73 képletű keto-észtert úgy állítottuk elő, hogy acetecetsav-etil-észtert oktadecil-jodiddal dianion-alkileztünk, nátrium-hidrid és terciér-butil-lítium bázisok alkalmazása mellett.) A kapott reakcióelegyet 30 percen keresztül kevertettük 0 °C-on, majd ezen a hőmérsékleten beadagoltunk 3,0 g (10 mmol) mennyiségű, a reakcióvázlatokon 72 képletű szerves bromidot 10 ml tetrahidrofuranban feloldva és cseppenként. A reakcióelegyet 2 napon keresztül állni hagytuk, majd ammónium-klorid hideg, telített oldatára öntöttük és háromszor extraháltuk dietil-éterrel. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítottuk és bepároltuk. A maradékot nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárásnak vetettük alá; eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 12:1 térfogatarányú elegyét alkalmaztuk. Ilyen módon 3,9 g mennyiségben, 65 %-os hozammal kaptuk a (XVIII) képletű vegyületet.

Analízis: $C_{39}H_{68}O_4$ (600), Ms (DCI): 601 (M+H⁺)

6. példa

A 6. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás

a) 2 ml 0,25 normálos vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban feloldottunk 100 mg (0,48 mmol) DL-alfa-liponsavat és reagáltattuk 20 mg nátrium-bór-hidriddel. A reakcióelegyet 30 percen keresztül kevertettük 0 °C-on, majd hozzáadtunk 2 ml toluolt és az elegy pH-ját beállítottuk 1-re 2 normálos sósavoldattal. A szerves fázist ezután elválasztottuk és bepároltuk.

b) Az a) művelet során kapott maradékot felvettük 5 ml diklór-metánnal, majd hozzátettünk 114 mg (0,48 mmol) 3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-benzaldehidet, majd 60 µl (0,48 mmol) bór-trifluorid-éterátot. Az így kapott elegyet 1 óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékletén, majd megosztottuk víz és etil-acetát között. A szerves fázist elválasztottuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 135 mg mennyiségben, 66 %-os hozammal kaptuk meg a (XIX) képletű vegyületet, amelynek az olvadáspontja 67–68 °C.

Analízis: $C_{23}H_{36}O_3S_2$ (424).

7. példa

A 7. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás

500 mg (0,83 mmol) (XVIII) képletű vegyületet feloldottunk 15 ml etanolban, majd 0 °C-on összekevertük az oldatot 112 mg (2,5 mmol) nátrium-bór-hidriddel. A reakcióelegyet 1,5 óra hosszat kevertettük 0 °C-on, majd 50 ml mennyiségű, hideg, telített ammónium-klorid-oldatra öntöttük. Az egyesített éteres fázisokat magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítottuk, szilikagélen. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét alkalmaztuk. Ilyen módon 480 mg (XXIV) képletű vegyületet kaptunk (hozam: 95 %).

Analízis: $C_{39}H_{70}O_4$ (602), Ms (FAB, 3-NBA/LiJ): 609 (M+Li⁺).

8. példa

A 8. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás

10 ml tetrahidrofuranban feloldottunk 65 mg (1,67 mmol) lítium-alumínium-hidridet, majd a kapott oldathoz nitrogénatmoszférában, 0 °C-on hozzácepegettünk 5 ml tetrahidrofuranban feloldott, 500 mg (0,83 mmol) mennyiségű (XVIII) képletű vegyületet. A kapott elegyet 2 óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékletén, majd telített, vizes ammónium-klorid-oldatra öntöttük és háromszor extraháltuk dietil-éterrel. Az egyesített éteres fázisokat magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 460 mg mennyiségben kaptuk meg a (XXV) képletű vegyületet, amelynek az olvadáspontja 77–78 °C.

Analízis: $C_{37}H_{68}O_3$ (560), Ms (FAB, 3-NBA/LiJ): 567 (M+Li⁺).

9. példa

A 9. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás

10 ml acetonban feloldottunk 168 mg (0,3 mmol) (XXV) képletű vegyületet, majd a kapott oldatot összekevertük szobahőmérsékleten 0,5 ml acetyl-kloriddal. A kapott elegyet 1 óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékletén, majd összekevertük dietil-éterrel és a keletkezett oldatot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A bepárlás után kapott maradékot – a be-

párlás előtt magnézium-szulfátos szárítást alkalmaztunk – szilikagélén kromatografáltuk. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegyét alkalmaztuk. Ilyen módon 164 mg mennyiségben, 91 %-os hozammal kaptuk meg a (XXVI) képletű vegyületet.

Analízis: $C_{40}H_{72}O_3$ (600), Ms (DCI): 600 (M+).

10. példa

A 10. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás

5 ml etanolban feloldottunk 150 mg (0,25 mmol) (XXIV) képletű vegyületet, majd az oldatot 5,0 ml 0,1 normális nátrium-hidroxid-oldattal elegyítettük. A reakcióelegyet 8 óra hosszat forraltuk, visszafolyatás mellett, majd jég és sósav elegyére öntöttük és háromszor extraháltuk dietil-éterrel. Az egyesített szerves fázisokat egyszer mostuk telített nátrium-klorid-oldattal, majd szárítottuk. Bepárlás után megkaptuk a szabad savat, amelyből 131 mg-ot feloldottunk etanolban és összekevertük 2,23 ml 0,1 normális vizes nátrium-hidroxid-oldattal. Az oldatot többször bepároltuk toluol hozzáadásával. Ilyen módon 130 mg mennyiségben kaptuk meg a (XXVII) képletű vegyület nátriumsóját.

11. példa

A 11. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás

A reakcióvázlaton 73-assal jelölt keto-észterből 1,0 g-ot (2,61 mmol), valamint az Aldrich-cégtől beszerzett 3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-benzaldehidből 613 mg-ot (2,61 mmol) 10 ml piridinnel elegyítettünk, majd az így kapott elegyhez hozzáadtunk 93 μ l (1,2 mmol) jégecetet és 10 μ l (0,1 mmol) piperidint. A kapott reakcióelegyet 3 napon keresztül forraltuk visszafolyatás mellett, majd toluollal hígítottuk, félig telített nátrium-klorid-oldattal mostuk és nátrium-szulfáton szárítottuk. A bepárlás után kapott maradékot szilikagélén kromatografáltuk. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 7:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 740 mg mennyiségben, 47 %-os hozammal kaptuk a (XXVIII) képletű vegyületet.

Analízis: $C_{39}H_{66}O_4$ (598), Ms (DCI): 599 (M+H⁺).

12. példa

A 12. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás

a) 44,9 g (0,146 mol) 74 képletű alkohol köztiterméket feloldottunk 300 ml diklór-metánban és a kapott oldatot 0 °C-on összekevertük 103 ml (0,733 mol) trietil-aminnal. A kapott elegyhez 0 °C-on hozzáadottunk 23,2 ml (0,161 mol) foszforsav-dietil-észter-kloridot, majd a keletkezett elegyet 3 óra hosszat kevertettük 0 °C-on. A reakcióelegyet ezt követően telített, vizes ammónium-klorid-oldatra öntöttük és háromszor extraháltuk dietil-éterrel. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélén kromatografáltuk. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 3:2 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 18,1 g mennyiségben, 28 %-os hozammal kaptuk a 74 képletű acetamidnak megfelelő foszforsav-dietil-észter köztiterméket; Rf (1:1 térfogatarányú ciklohexán/etil-acetát elegyben): 0,20.

b) Az acetamidmolekula hasítása céljából az a) mű-

velet során kapott 18,1 g mennyiségű anyagot feloldottunk 50 ml etanolban és a kapott oldatot hozzáadtuk 170 ml etanolos sósavoldathoz, majd a keletkezett elegyet 2 óra hosszat forraltuk, visszafolyatás mellett. Az etanolos sósavoldatot úgy állítottuk elő, hogy 167 ml etanolhoz hozzáadottunk 3,0 ml acetyl-kloridot. A reakcióelegyből ledesztilláltuk az oldószert és a maradékot átszűrtek Florisilen, etil-acetát alkalmazásával. A szűrlet bepárlása után 85 %-os hozammal 14,1 g 75 képletű diolt kaptunk; Rf (etil-acetát): 0,33.

13. példa

A 13. reakcióvázlat szerinti eljárás

a) A 76 képletű vegyület előállítás

2,01 g (5 mmol) 75 képletű diolt feloldottunk 20 ml piridinben és az oldathoz szobahőmérsékleten 4,8 g (15 mmol) sztearinsav-kloridot adtunk. Az elegyet 30 percig kevertük, majd hideg 2 sósavoldatba öntöttük és az elegyet leszívással szűrtek. A szűrletet szilikagélén kromatografálva tisztítottuk; eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használtuk. Ily módon 88 %-os hozammal 4,11 g 76 képletű köztiterméket kaptunk.

b) A 77 képletű vegyület előállítása

25 Az a) szakaszban leírtéhoz hasonló módon, de sztearinsav-klorid helyett ekvivalens mennyiségű sztearinsavat alkalmazva kaptuk a 77 képletű köztiterméket.

14. példa

A 14. reakcióvázlat szerinti eljárás

a) A (XXXIV) képletű vegyület előállítása

30 540 mg (0,81 mmol) 77 képletű vegyületet 10 ml etanollal készített oldatban, környezeti hőmérsékleten és nyomáson 100 mg 10 % palládiumos aktív szén katalizátorral hidrogéneztek, majd a katalizátort kiszűrtek, majd a szűrletet lepároltuk és a maradékot n-pentánnal eldörzsöltük. Ily módon 71 %-os hozammal 335 mg (XXXIV) képletű – vagyis az R² helyén sztearoilcsoportot, R¹ helyén hidrogénatomot tartalmazó (CVII) általános képletű – vegyületet kaptunk, amely 84–88 °C-on olvad.

Analízis: $C_{28}H_{51}O_{10}$ (578); Ms (FAB, 3–NBA/LiJ): (M+Li⁺): 591 (M+2 Li–H).

b) A (XXXV) képletű vegyület előállítása

45 Az a) szakaszban leírtéhoz hasonlóan állítottuk elő a megfelelő kiindulási vegyületből a (XXXV) képletű – vagyis R^{1'} és R^{2'} helyén egyaránt sztearoilcsoportot tartalmazó (CVII) általános képletű – vegyületet.

Analízis: $C_{46}M_{85}O_{11}P$ (857) (M+2 Li–H).

15. példa

A 15. reakcióvázlat szerinti eljárás

55 A $H_3C-(CH_2)_{17}-CH(-CH_2OCH_2CH_2OH)_2$ 80 képletű vegyületből J. Skarzewski, I. Mlochowski, Tetrahedron 39., 309–312 (1983) kiindulva, a 15. reakcióvázlat szerinti eljárással – amelynek részleteit a J. Med. Chem. 31., 793–798 (1988) közlemény ismerteti – a 81 képletű köztiterméket, majd ezt a 74 képletű vegyülettel reagáltatva, a 82 és 83 képletű köztitermékeken keresztül kaptuk az R⁶ helyén (26) képletű csoportot tartalmazó

$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{17}-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OR}^6)_2$ 78
képletű vegyületet.

a) A 81 képletű vegyület előállítás

5 g (0,012 mol) 80 képletű diolt feloldottunk 25 ml diklór-metánban, majd a kapott oldatot 1,1 ml (0,012 mol) dihidropiránál és 500 mg piridínium-p-toluol-szulfonáttal elegyítettük. A kapott elegyet 6 óra hosszat kevertük, környezeti hőmérsékleten, majd 100 ml dietil-éterrel hígítottuk és telített nátrium-klorid-oldattal kétszer mostuk. A szerves fázist elkülönítettük, megszáritottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélén kromatografálva tisztítottuk; eluálószerként etil-acetát és ciklohexán 1:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 52 %-os hozammal 31 g 81 képletű közti-terméket kaptunk, 1,53 g bisz-THP-éter és 1,0 g változatlan kiindulási vegyület mellett.

b) A 82 képletű vegyület előállítás

2,75 g (5,5 mmol) 81 képletű vegyület, 1,68 g (5,5 mmol) 74 képletű vegyület, 1,44 g (5,5 mmol) trifenil-foszfin és 1,1 ml (5,5 mmol) azodikarbonsav-diizopropil-észter elegyét 25 ml tetrahydrofuranban 1 óra hosszat kevertük környezeti hőmérsékleten. A reakcióelegyet bepároltuk és a kapott maradékot szilikagélén kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként etil-acetát és ciklohexán 1:2 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 53 %-os hozammal 2,3 g 82 képletű közti-terméket kaptunk.

c) A 83 képletű vegyület előállítás

2,2 g (2,8 mmol) 82 képletű vegyülethez 50 ml etanolban környezeti hőmérsékleten 70 mg piridínium-p-toluolszulfonátot adtunk és az elegyet 50 °C hőmérsékleten 4 óra hosszat kevertük. A reakcióelegyet bepároltuk és a maradékot dietil-éter és félig telített nátrium-klorid-oldat között megosztottuk. A szerves fázist elkülönítettük és magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot szilikagélén kromatografálva tisztítottuk; eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 67 %-os hozammal 1,3 g 83 képletű közti-terméket kaptunk.

d) A 78 képletű vegyület előállítás

A c) műveletben kapott 83 képletű vegyületet a fenti b) szakaszban leírt módon további ekvivalens mennyiségű 74 képletű vegyülettel reagáltattuk; ilyen módon a 78 képletű vegyületet kaptuk.

16. példa

A 16. reakcióvázlat szerinti eljárás

Ezzel az eljárással a (CVIII) általános képletnek megfelelő vegyületeket lehet előállítani a 84, 85 és 86 közti-termékeken keresztül. A (CVIII) általános képletben R^6 jelentése (26) képletű csoport.

a) A 84 képletű vegyület előállítás

17,5 g (46 mmol) oktadecil-jodid és 8,0 ml (46 mmol) trietil-foszfit elegyét 2 óra hosszat forraltuk visszafolytatás mellett. A reakcióelegy feldolgozásával kapott maradékot szilikagélén kromatografálva tisztítottuk; eluálószerként etil-acetátot használtunk. Ilyen módon 68 %-os hozammal 12,2 g (31 mmol) 84 képletű közti-terméket kaptunk.

b) A 85 képletű vegyület előállítás

A 84 képletű vegyületet többször, DC-szabályozással lefolytatott, koncentrált sósavas főzéssel elszappanosítva kapjuk a 85 képletű közti-terméket. A reakcióelegyet a szokásos módon dolgozzuk fel.

c) A 86 képletű vegyület előállítás

1 g 85 képletű savat 1 csepp dimetil-formamid hozzáadásával 20 ml tionil-kloridban 2 óra hosszat forraltuk visszafolytatás mellett. A reakcióelegyet bepároltuk, majd toluol hozzáadásával többször ismételtelen bepároltuk. Ilyen módon maradékként kaptuk a 86 képletű savkloridot.

d) A 79 képletű vegyület előállítás

A fenti c) szakaszban leírt módon kapott 86 képletű közti-terméket a 12. példa a) szakaszában leírt módon 2 ekvivalens 74 képletű vegyülettel reagáltatjuk. Az extrahálással és szilikagélén történő kromatografálással (eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 3:2, majd 1:1 térfogatarányú elegyét használva) feldolgozott reakcióelegyből 54 %-os hozammal kaptuk a 79 képletű vegyületet.

17. példa

A 17. reakcióvázlat szerinti eljárás liponsav-észterek előállítására

Liponsavat diklór-metánban az előállítani kívánt észternek megfelelő alkohollal 1:1 mólarányban elegyítettünk, majd az elegyhez környezeti hőmérsékleten 1 ekvivalens 4-dimetil-amino-piridint és ezt követően 1 ekvivalens diciklohexil-karbodiimidet adtunk. Az elegyet környezeti hőmérsékleten 2–5 óra hosszat kevertük, majd bepároltuk. A maradékot az előállítandó észternek megfelelő alkalmas oldószerrel felvettük – a karbamid ennek során általában oldatlanul maradt vissza – és a kapott észtert szilikagélén kromatografálva tisztítottuk.

Ilyen módon állítottuk elő a III. táblázatban megadott liponsav-észtereket.

III. táblázat

(CX) általános képletű liponsav-észterek adatai

A vegyület képlete	R^d jelentése	Tömegspektrum
(LIII)	(30) képletű csoport	$\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{O}_2\text{S}_2$ (574) Ms (DCI): 575 ($\text{M}+\text{H}^+$)
(LI)	$-(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$	$\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{S}_2$ (458) Ms (DCI): 458

18. példa

A 18. reakcióvázlat szerinti eljárás

Liponsavamidok előállítás

A liponsavamidokat a 18. reakcióvázlat szerint állítjuk elő a megfelelő aminokból liponsavval. A liponsavat és az amint 2:1 vagy 1:1 mólarányban alkalmazzuk diklór-metánban, majd a környezet hőmérsékletén beadagolunk 1 ekvivalens 4-(dimetil-amino)-piridint és 1 ekvivalens diciklohexil-karbodiimidet. A reakcióelegyet 2–5 óra hosszat kevertetjük a környezet hőmérsékletén, majd bepároljuk. A maradékot felvesszük megfelelő oldószerrel – a karbamid nagy része nem

oldódva visszamarad – és kromatografálással tisztítjuk szilikagélén.

Ilyen módon állítottuk elő a IV. táblázatban megadott vegyületeket.

IV. táblázat
(CXI) általános képletű liponsavamidok

A vegyület képlete	R ^e jelentése	Tömegspektrum
(LIV)	(31) képletű csoport	C ₃₇ H ₆₃ NO ₂ S ₂ (618) Ms (FAB), 3-NBH/LiJ): 624 (M+Li ⁺)
(A kiindulási aminvegyületet Gabriel-szintézissel állítottuk elő a 71 képletű vegyületből a megfelelő jodidon keresztül.)		
(LV)	(32) képletű csoport	C ₃₅ H ₆₂ N ₂ O ₄ S ₂ (638) MS (FAB), 3-NBA/LiJ): 645 (M+Li ⁺)
(LII)	-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	C ₂₆ H ₅₁ NOS ₂ (457) Ms (DCI): 458 (M+H ⁺)

19. példa

A 19. reakcióvázlat szerinti eljárás

Dihidroliponsav-származékok előállítása

A liponsav-származékokat dihidroliponsav-származékokká lehet redukálni a 19. reakcióvázlat szerint, ahol R^e jelentése oxigénatom vagy NH-csoport. Úgy járunk el, hogy a liponsav-származékokat metanol és tetrahydrofurán – előnyösen 1:2 térfogatarányú – elegyében nitrogénatmoszférában, 0 °C-on 2–3 ekvivalens nátrium-bór-hidriddel összekeverjük. Az elegyet 2–3 óra hosszat kevertetjük 0 °C-on, majd a telítettséghez szükséges ammónium-klorid felét tartalmazó vizes oldatra öntjük és kétszer extraháljuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Az anyagot nagyvákuumban szárítjuk. Ilyen módon állítottuk elő az V. táblázatban megadott vegyületeket.

V. táblázat
(CXII) általános képletű vegyületek adatai

A vegyület képlete	X	R ^f	Tömegspektrum
	jelentése		
(XLVI)	0	(33) képletű csoport	C ₃₅ H ₆₀ O ₂ S ₂ (576) Ms (FAB, 3-NBA/LiJ); 583 (M+H ⁺)
(L)	0	-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	C ₂₆ H ₅₂ O ₂ S ₂ (460) Ms (DCI); 461 (M+H ⁺)
(XLVII)	NH	(34) képletű csoport	C ₃₇ H ₆₅ NO ₂ (619) Ms (FAB, 3-NBA/LiJ); 626 (M+Li ⁺)
(XLVIII)	NH	(35) képletű csoport	C ₃₅ H ₆₂ N ₂ O ₄ S ₂ (638) Ms (FAB, 3-NBA/LiJ); 645 (M+Li ⁺)
(XLIX)	NH	-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	C ₂₆ H ₅₃ NOS ₂ (459) Ms (DCI); 460 (M+H ⁺)

20. példa

A (XXXIII) képletű vegyület előállítása

A 15. példa b) szakaszában, 12. példa b) szakaszában és 14. példában leírt eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő a 2., illetve 12. reakcióvázlat szerinti 71 és 74 vegyületekből kiindulva a (XXXIII) képletű vegyületet, amely 160 °C-tól bomlás közben olvad.

Analízis: C₃₅H₅₆O₇ (588), Ms (FAB): 601 (M+2 Li-H).

10

21. példa

a) A (XXXVI) képletű vegyület előállítása

A 78 képletű köztitermékből a 12. példa b) szakaszában és a 14. példában leírt eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő a (XXXVI) képletű 1,3-bisz[2-(2-O-aszkorbil-oxi)-etoxil]-2-oktadecil-propánt, amely 120 °C-tól bomlás közben olvad.

Analízis: C₃₇H₆₄O₁₄ (732), Ms (FAB, 3-NBA/LiJ): 751 (M+3 Li-2H)

b) A (XXXVII) képletű vegyület előállítása

A 79 képletű köztitermékből a 12. példa b) szakaszában és a 14. példában leírt eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő a (XXXVII) képletű oktadecil-foszonsav-di(2-O-aszkorbil)-észtert, amely 72–75 °C-on olvad.

Analízis: C₃₀H₅₁O₁₅P (650), Ms (DCI): 651 (M+H⁺).

25 A lipofil és antioxidáns tulajdonságokat a következő módszerekkel határoztuk meg:

I. módszer

Az antioxidáns-gyökbefogó tulajdonságokat a difenil-pikril-hidrazinos (DPPH) módszerrel vizsgáltuk. A 30 spektrálfotometriás vizsgálathoz az NSZK-beli Oberkochenben levő Zeiss cég PMQ4-es műszerét, valamint Smith és Reeves módszerét [Biochemical Pharmacology, 36., 1457–1460 (1987)] használtuk. A vizsgált preparátumok antioxidáns hatásainak bemutatására készítettük el a 35 VI. táblázatot. A hatás mértéke az ismert módon grafikusán – a koncentrációnak és az átalakulási sebességnek a függvényeként – meghatározott sebességi állandó, abszolút etanolban mérve. Az oxidált merkaptánok kivételével az összes vizsgált preparátum – ha eltérő mértékben is – kifejezett antioxidáns hatást mutatott.

II. módszer

A vizsgált vegyületeket adalékként vizsgáltuk sültésre szánt zsiradéokban. A kereskedelemben szokásosan forgalomba hozott „Deutsche Markenbutter”-t megolvastottuk és az egyes mintákba 1 m% mennyiségben BHT-t (butilezett hidroxi-toluolt), illetve 2,6-di(tercier-butil)-4-(7-noninil)-fenolt [vagyis a (XVII) képletű vegyületet], illetve 2-[3,5-di(tercier-butil)-4-hidroxi-benzil]-3-oxo-dokozánsav-etil-észtert [vagyis a (XVIII) képletű vegyületet], illetve N-oktadecil-DL-alfa-liponsavamidot [vagyis az (LII) képletű vegyületet] kevertünk és a szokásos módon sütésre használtuk fel a zsiradékot. A sütési folyamatot követően a BHT-vel adalékolt zsiradékból sűrűn folyó, sötétbarna 55 massa lett, ugyanakkor a felsorolt vegyületekkel összehasonlításképpen adalékolt zsiradékok színe lényegesen kisebb mértékben változott meg. Ezeknek a vegyületeknek a jobb védőhatása valószínűleg lipofil ol- 60

dalláncuknak köszönhető, mert ennek következtében javul a lipofil kölcsönhatás. Különösen meglepő az N-oktadecil-DL-alfa-liponsavamid előnyös hatása, hiszen ez a vegyület semmiféle felismerhető antioxidáns molekulárral nem rendelkezik.

III. módszer

A vegyületek lipidoldhatóságát és védőhatását határoztuk meg.

a) Olívaolajos és vizes oldatokat készítettünk. 1 ml olívaolajba, illetve 1 ml kétszer desztillált vízbe (illetve 7,6-os pH-értékű híg nátrium-hidroxid-oldatba) 37 °C-on bekevertünk az éppen vizsgált vegyületből 1 mg-ot, 10 mg-ot, illetve 50 mg-ot, majd ellenőriztük, hogy tiszta oldatot kaptunk-e. Az adott esetben centrifugált és dekantált olívaolajos oldatokat 5 percig melegítettük Bunsen-égővel, majd megállapítottuk az olívaolaj barnaságának a mértékét. Ilyen körülmények között adalék és védőhatás nélkül az olaj természetesen sötétbarna színű lesz. Abban az esetben azonban, ha antioxidáns adalékotunk és jó a védőhatás, az olaj csak sötétsárgára és világosbarnára színeződik. A VI. táblázatban „x” jellel jelöltük meg azokat a vegyületeket, amelyeknek gyengébb a védőhatásuk.

Az is előnyös, hogy a találmányunk szerinti eljárással előállítható antioxidánsoknak rendkívül jó az oldhatóságuk (>1:1) megolvasztott koleszterin-palmitátban 85 °C-on.

VI. táblázat
Vizsgálati eredmények

Vizsgált vegyületek	I. módszer reakció DPPH-val (sebességi állandó)	III. módszer oldhatóság, mg/ml	
		vízben	olívaolajban
E-vitamin analógok			
6-Hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-kromán-2-karbonsav (1)	2,65	>10,0	<0,1
E-vitamin (1)	2,90	<0,1	>10,0
(I) képletű vegyület	0,681	>0,1	>10,0
(II) képletű vegyület	0,528	≥0,1	>10,0
(III) képletű vegyület		<0,1	>1,0
(IV) képletű vegyület		>0,1	>10,0
(V) képletű vegyület		<0,1	>10,0
(VI) képletű vegyület	0,254	<0,1	>10,0
(VII) képletű vegyület	0,355	<0,1	>10,0
(VIII) képletű vegyület		<0,1	>10,0
Fenolok			
Galluszsav (1)		>10,0	<0,1
BHT (1)		<0,1	>10,0
(XIII) képletű vegyület	0,061	<0,1	>50,0
(XVII) képletű vegyület	0,004	<0,1	>50,0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Vizsgált vegyületek	I. módszer reakció DPPH-val (sebességi állandó)	III. módszer oldhatóság, mg/ml	
		vízben	olívaolajban
(XVIII) képletű vegyület		<0,1	>50,0
(XIX) képletű vegyület	0,268	<0,1	>50,0
(XX) képletű vegyület		<0,1	>50,0
(XXI) képletű vegyület	0,236	<0,1	>50,0
(XXII) képletű vegyület	0,004	<0,1	>50,0
(XXIV) képletű vegyület	0,054	<0,1	>50,0
(XXV) képletű vegyület	0,052	<0,1	>50,0
(XXVI) képletű vegyület	0,065	<0,1	>50,0
(XXVII) képletű vegyület		>10,0	>1,0
(XXVIII) képletű vegyület		<0,1	>50,0
(XXIX) képletű vegyület	0,711	>1,0	>10,0
<i>Aszkorbinsav-analógok</i>			
Aszkorbinsav (1)	2,99	>10,0	<0,1
Aszkorbil-palmitát		<0,1	>1,0
(XXXIV) képletű vegyület	0,052	<0,1	>1,0
(XXXV) képletű vegyület	0,053	<0,1	>1,0
(XXXVII) képletű vegyület	1,13	>10,0	>1,0
(XXXIII) képletű vegyület		<0,1	>1,0
(XXXVI) képletű vegyület	0,242	>10,0	>10,0
<i>Merkaptánok</i>			
Dihidroliponsav-nátriumsó (1)	3,147	>10,0	<0,1
Ditiotreitol (1)	5,632	>10,0	<0,1
Ditioeritrit (1)		>10,0	<0,1
2,3-Merkapto-borostyánkősav (1)		>10,0	<0,1
(XLVI) képletű vegyület	0,440	<0,1	>50,0
(XLVII) képletű vegyület	0,075	<0,1	>50,0
(XLVIII) képletű vegyület	0,337	<0,1	>50,0
(XLIX) képletű vegyület	0,243	<0,1	>10,0
(L) képletű vegyület	0,248	<0,1	>50,0
<i>Oxidált merkaptánok</i>			
Liponsav-nátriumsó (1)	0,0	>10,0	<0,1
(LI) képletű vegyület	0,0	<0,1	>50,0
(LII) képletű vegyület	0,0	<0,1	>10,0
(LIII) képletű vegyület		<0,1	>50,0

(1): nem a találmány szerint előállított vegyület

A VI. táblázatból kitűnik, hogy a találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek rendelkeznek a szükséges lipidoldhatósággal, emellett az oxigén hatásával szemben kiemelkedő védőhatást nyújtanak.

A VI. táblázat adatait kiegészítettük a butanol és víz elegyére vonatkozóan kísérletileg meghatározott K_d megoszlási koefficiensértékekkel [Carney és Graham: *Arzneimittel Forschung*, 35., 228–233 (1985)], amelyek igazolták a vegyületek lipofilitását.

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületeket kísérleteink során oktanollal is gyakorlatilag teljes mértékben ki tudtuk vonni – mintegy 100 %-osan – olyan vizes oldatokból, illetve szuszpenziókból, amelyek 7,6-os pH-jú fiziológiás konyhasó-oldatban milliliterenként 1 mg antioxidánsot tartalmaztak.

A (XXXVI) képletű vegyület – oldhatósági tulajdonságai alapján – kiválóan alkalmas arra, hogy vizes oldalmulziókban felhasználást nyerjen.

IV. módszer

Humánfiziológiás lipidek oxidálódásának a gátlását vizsgáltuk. Ciklohexánban 37 °C-on vizsgáltuk az 1-sztearoil-2-arachidonil-foszfatidil-kolin (SA-PC) oxidálódását.

100 mcl mennyiségű, 10 mg/ml koncentrációjú kloroformos SA-PC-oldaton argont fúvattunk át, majd a maradékot felvettük 1 ml ciklohexánban. Miután hozzáadtunk olyan mennyiségű antioxidánsot, amennyi olívaolajban is feloldódna (vö.: VI. táblázat), mértük az extinkciót 234 nm-en Perkin Elmer 5528-as spektrofotométerrel. (Ezt a műszert a németországi Überlingenben gyártják.) Ezt követően levegő átfúvatásával távolítottuk el az oldószert. A maradékot további 24 órán keresztül hagytuk állni nyitott edényben, majd ismét feloldottuk 1 ml ciklohexánban, és az oxidált SA-PC meghatározása céljából mértük az extinkciót 234 nm-en.

Tekintettel arra, hogy a találmányunk szerinti eljárással előállítható antioxidánsok jól oldódnak lipidekben, az SA-PC oxidálódását minden esetben meg lehet gyakorlatilag teljes mértékben akadályozni 1–10 mg/ml antioxidáns koncentráció biztosításával. Meglepetésünkre a találmányunk szerinti eljárással előállított redukált ditiol-vegyületekkel [(XLIX) és (L)] éppen olyan hatásosan tudtuk gátolni az SA-PC oxidálódását mint a megfelelő oxidált ditió-vegyületekkel [(LI) és (LII) képletű, szabad SH-csoportokat nem tartalmazó vegyületek].

V. módszer

Ennek a módszernek a keretében azt vizsgáltuk, miként gátolják a találmányunk szerint előállított vegyületek a patkányok mitochondriumaiban levő zsírsavak oxidációját. Ottolenghi tiobarbitur-módszerét alkalmaztuk a malonaldehid meghatározására [Arch. Biochem. Biophys., 79., 355. oldaltól (1959)]. A meghatározást spektrofotometriás módszerrel végeztük patkányok mitochondrium-homogenizátumának a felhasználásával. A találmányunk szerinti vegyületekkel gyakorlatilag teljes mértékben meg tudtuk gátolni a zsírsavak oxidációját.

VI. módszer

Ennek a módszernek a keretében azt vizsgáltuk, miként gátolják a találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek a lipidek oxidációját liposzomális

biomembránokban. A kölni Nattermann-cégtől beszerzett vizes liposzómaoldatot kétszer desztillált vízzel hígítottuk olyan mértékben, hogy az oberkochen Zeiss-cég PMQ II spektrálfotométerével 234 nm-en levegővel szemben mért extinkció értéke 0,25 és 0,35 közé essék; vagyis mintegy 0,1 mg liposzóma/ml oldat legyen a koncentráció. Az így kapott liposzómaszuszpenziót ezt követően összekevertük 50 μ mol/l mennyiségű kumol-hidroperoxiddal és 12 μ mol/l mennyiségű hematinnal. Az összetérfogat 1 ml volt. A 234 nm-en mért extinkcióérték növekedése alapján követtük nyomon, hogy az idő függvényében milyen sebességgel játszódik le a liposzómák oxidációja.

A találmányunk szerinti eljárással előállított antioxidánsokkal – mint adalékokkal – meg tudtuk akadályozni a liposzómák oxidálódását. A VII. táblázatban bemutatjuk, hogy milyen mértékben nőtt átlagosan a $\Delta E_{234/min}$ -érték 25 °C-on antioxidáns nélküli kompozíciókban és antioxidánsot tartalmazó kompozíciókban 25 perc eltelte után.

VII. táblázat

Extinkcióértékek átlagos növekedése

Antioxidánstartalom	$\Delta E_{234/min}$
Antioxidáns adagolása nélkül	0,035
100 nmol/l mennyiségű, találmányunk szerinti eljárással előállított antioxidánsok adagolásával	0,005–0,015

Még jobb eredményeket lehet megcélozni, ha a liposzómák előállításakor mint komponenseket építjük be a lipofil antioxidánsokat.

VII. módszer

Ennek a módszernek a keretében azt vizsgáltuk, hogy miként gátolják a találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek a kissűrűségű lipidek (LDL) oxidálódását [El-Saadani és munkatársai: *Journal of Lipid Research*, 30., 627 (1989)]. A VI. módszerrel analóg módon azt tapasztaltuk, hogy az előállított lipofil antioxidánsok védelmet nyújtanak a kissűrűségű lipoproteineknek is oxigénnel szemben. (Az LDL-t az amerikai egyesült államokbeli Sigma-cégtől szereztük be.)

VIII. módszer

A módszer szerint trombózt váltottunk ki in vivo patkányokban, lézerrel. A kísérletet minden részletében úgy hajtottuk végre, ahogy azt a 4 694 024 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. A lézeres indukálást 60 perccel azután hajtottuk végre, hogy az antioxidánsokat szájon keresztül a patkányokba juttattuk, 30 mg/kg dózisban. A találmányunk szerint előállított antioxidánsoknak a patkányok szervezetébe való orális bejuttatása után sokkal többször kellett lézerrel besugározni a patkányokat mint az összehasonlító kísérletek során; vagyis az állatoknak a trombózissal szembeni ellenálló képessége nagyobb lett a találmányunk szerinti eljárással előállított antioxidánsok beadását követően, amint ez a VIII. táblázat adataiból is kitűnik.

VIII. táblázat
Vérrögzépződés százalékos csökkenése

Vegyület	Százalékos csökkenés
(XIII) képletű vegyület	17
(LII) képletű vegyület	14
(XLIX) képletű vegyület	20
(XLVII) képletű vegyület	15
(III) képletű vegyület	11
(II) képletű vegyület	14
(I) képletű vegyület	16
(XXXVI) képletű vegyület	17
(XXXIII) képletű vegyület	13
(4,4'-(izopropilidén-ditio)- bisz 2,6-di-terc-butilfenol	6
E-vitamin	5

IX. módszer

A módszer szerint in vivo váltottunk ki trombózt patkányokban, fotokémiai úton. A méréseket a bélfordorban levő kis artériákon végeztük. A németországbeli Seidenhofenben levő Sigman-cégtől beszereztünk FITC-Dextrán készítményt, amely tulajdonképpen fluoreszcein(izotio-cianát)dextrán-70 tartalmú oldat. Az oldatból 0,3 ml-t fecskendeztünk be, majd a kis artériákat a megfigyelési mezőben besugároztuk 490 nm-es fényel. Az ennek következtében képződő vérrögöket vitalmikroszkóppal határoztuk meg mennyiségileg, ahogyan a VIII. módszer esetében. A találmányunk szerinti eljárással előállított antioxidánsokkal a vérrögzépződést 20 %-ig terjedő mértékben tudtuk csökkenteni azt követően 1 óra elteltével, hogy a patkányoknak orálisan a szervezetükbe juttattuk 50 mg/testtömeg mennyiségben a vizsgált vegyületeket.

X. módszer

Ennek a vizsgálatnak a keretében az arachidonsav által kiváltott trombocita-aggregációval foglalkoztunk Ruppert és Weithmann módszere szerint [Life Sciences, 31., 2037. oldaltól (1982)].

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek antitrombotikus hatása nem a trombocita-aggregáció gátlásával megy végbe, minthogy tapasztalataink szerint a vizsgált vegyületeknek 10 µmol/l koncentrációértékig nem mutatkozott semmiféle gátló hatása. Az ezekkel a hatóanyagokkal kezelt pácienseknél szintén nem várható a vérzésre való hajlam megnövekedése.

XI. módszer

Ennek a módszernek a keretében azt vizsgáltuk, hogy a találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek tartós adagolásának milyen hatásai vannak a hiperlipidémiás infarktusra érzékeny patkányokra.

Infarktusérzékeny, mintegy 200 g tömegű hím állatokat – amelyeket a dániai Ejbyben levő Möllengaard-cégtől szereztünk be – naponta egy alkalommal stan-

dard diétán tartottunk olyan módon, hogy 1 ml/100 g testtömeg-mennyiségben olyan folyadékot kaptak per os, amely folyadéknak a következő volt az összetétele: 100 g kólsav, 100 g koleszterin, 30 g propil-tio-uracil és – az 1 literre való feltöltéshez szükséges mennyiségben – szénázolaj.

A IX. táblázat szerinti I. kontroll-csoportnál nem alkalmaztunk egyáltalán semmiféle, a vizsgálat tárgyát képező anyagot, ugyanakkor a II–IV. kísérleti csoportokba tartozó állatoknál 50 mg/kg testtömeg mennyiségben alkalmaztuk adalékként a IX. táblázatban megadott vegyületeket. A vizsgált vegyületeknek a patkányok szervezetébe juttatását követően 9 nap elteltével – a már ismertetett módon – lézeresen indukálható trombózt vizsgáltunk, valamint meghatároztuk a vészérum összes koleszterintartalmát.

A IX. táblázatból kitűnik, hogy az egészséges patkányokkal összehasonlítva – vagyis azokhoz a patkányokhoz képest, amelyeknél a vészérum 1 dl-ében 100 mg-nál kisebb mennyiségű koleszterin van – a hiperlipidémiás, infarktusra érzékeny patkányoknak a trombózisra való hajlama a találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületekkel meglepő módon sikeresebben csökkenthető, mint E-vitaminnal. Ebből az következik, hogy a találmányunk szerinti eljárással előállítható vegyületek előnyös módon csökkentik a lipid-koncentrációt.

IX. táblázat

A trombózisra való hajlam százalékos csökkenése

Állatcsoport (kezelés)	Az állatok száma	A vészérum összes koleszterin-szintje, mg/dl	A trombózhajlam csökkenése a kontrollhoz képest, %
I. (kontroll)	5	286	–
II. (E-vitaminnal)	6	278	26
III. [a (II) képletű vegyülettel]	4	270	50
IV. [a (XLIX) képletű vegyülettel]	5	259	34

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (CI) általános képletű antioxidáns vegyületek – a képletben

a és a' jelentése – egymástól függetlenül – 1 vagy 2;

A a (CI) általános képletű vegyület molekulájának antioxidáns részét képviseli, jelentése (1), (2) vagy (3) általános képletű csoport, vagy 2–6 szénatomos 1,2-ditia-cikloalkil- vagy 1,2-ditia-cikloalkenil-csoport vagy ezek ditiol alakja; a fenti általános képletű csoportokban

Q jelentése egyszeres kötés,

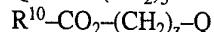
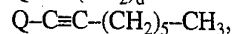
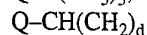
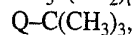
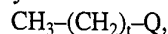
R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport,

- R^5 jelentése hidrogénatom, EH, EQ vagy Q,
 R^6 jelentése hidrogénatom, EH, EQ vagy Q,
 R^7 jelentése azonos R^6 jelentésével vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített hidroxifenil-csoport,
 R^8 jelentése hidrogénatom vagy $-\text{PO}(\text{OR}^9)_2$ általános képletű csoport és ebben
 R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
E jelentése oxigénatom,
m értéke 1 vagy 2,
n értéke 1 vagy 2,
m+n = 3 vagy 4;
X a lipofil molekularészt képviseli, jelentése (4) általános képletű csoport, vagy 3–24 szénatomos alkilcsoport, 6–8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy egy 16–18 szénatomos alkanoilcsoport;
a (4) általános képletben
 R^{13} jelentése $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Q}^1$ csoport, ahol
 Q^1 jelentése hidrogénatom, vagy Q,
E' jelentése oxigénatom vagy (alfa, béta-, CH, H), (alfa, béta- Q, H), mimellett a 4,5-, az 5,6- vagy a 7,8-helyzetben egy kettőskötés lehet;
L összekötőlánc az A és X molekularészek között, amelynek a jelentése az alábbi csoportok valamelyike lehet:
 $\text{Q}-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{CO}-\text{Q}$
 $\text{Q}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-\text{CO}-\text{Q}$
 $\text{Q}-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}-\text{CO}-\text{Q}$
 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{Q}$
 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{Q}$
 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_s-\text{NH}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{Q}$
 $\text{Q}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{Q}$
 $\text{Q}-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{Q}$
 $\text{O}-\text{Q}$
 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_s-\text{CH}$
 CH_2-Q
 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_q-\text{Q}$
 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_s-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^{10})-\text{CHOH}-\text{Q}$
 $\text{Q}-\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{R}^{10})-\text{CO}-\text{Q}$
 $\text{Q}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-\text{CO}-\text{Q}$
 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$
 O
 $\parallel$
 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{PO}(\text{CH}_2)_r-\text{Q}$
 Q
 $\text{Q}-\text{CO}-\text{NR}^{10}-\text{Q}$
 $\text{Q}-\text{CO}(\text{O})_x-\text{Q}$
 $\text{Q}-\text{CH}_2-\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-(\text{CH}_2)_r-$
 $\text{CHOHCH}_2\text{CHOHCH}_2-\text{CO}(\text{O})_x-\text{Q}$
 $\text{Q}-\text{NR}^{10}-\text{Q}$
 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_s-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^{10})-\text{SOQ}$
és ezekben
x jelentése 0 vagy 1
q jelentése 1–5, előnyösen 3
r jelentése 1–5, előnyösen 2

- s jelentése 1–5, előnyösen 1 – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az A és X csoportokat szolgáltató vegyületeket szabad vagy védett alakban az A és az X molekularészek közötti hidat képező
5 L csoport reakcióképes származékával reagáltatjuk és az adott esetben jelenlevő védőcsoportokat lehasítjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az A molekularész helyén a ditia-alakban (7), (8), (9) vagy (11) általános képletű csoportot – ezekben a képletekben
10 R^{14} jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;
 R^{15} jelentése $-(\text{CH}_2)_b-\text{Q}$ általános képletű csoport és ebben
b értéke 0–12, különösen 0–4,
15 Q jelentése egyszeres kötés;
 R^{16} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy
 R^{17} jelentése Q és R^{18} jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy $-\text{O}-\text{COR}^{19}$ acil-oxi-csoport, ahol R^{19} jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy
 R^{19} jelentése Q;
 R^{20} jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;
25 Y jelentése oxigénatom vagy két hidrogénatom – vagy ezek hidrogénezéssel redukált ditiol-alakját tartalmazó (CI) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
30 3. A 2. igénypont szerinti eljárás az A helyén olyan (8) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^{14} jelentése hidrogénatom és R^{15} jelentése $-(\text{CH}_2)_4-\text{Q}$ általános képletű csoport és az utóbbiban
35 Q jelentése egyszerű kovalens kötés, *azzal jellemezve*, hogy a (8) általános képletű csoportot vagy ennek hidrogénezéssel redukált ditiol-alakját szolgáltató vegyületként dekarboxi-liponsavat illetőleg dihidroliponsavat alkalmazunk.
40 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az A helyén olyan (3) általános képletű csoportot tartalmazó (CI) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben R^7 jelentése (36) képletű csoport, R^5 , R^6 és R^8 jelentése egyezik a fent megadottal, *azzal jellemezve*, hogy
45 megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás A molekularészként olyan (3) általános képletű csoportot tartalmazó (CI) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben
50 E jelentése oxigénatom,
 R^5 , R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidroxilcsoport vagy $-\text{O}-\text{Q}$,
 R^8 jelentése hidrogénatom vagy Q,
azzal a kikötéssel, hogy R^5 , R^6 , R^7 és R^8 közül legfeljebb kettő tartalmazhat Q-t, illetőleg legfeljebb kettőnek a jelentése lehet Q egyszerű kovalens kötés – *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az
60 X lipofil molekularészként koleszterinből, kolesztanol-

ból, kólsavból vagy dezoxikólsavból levezethető csoportot tartalmazó (CI) általános képletű vegyületek – ahol A és L jelentése egyezik az 1–5. igénypontok valamelyikében megadottal – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

7. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az X lipofil molekularészként az alábbi csoportok valamelyikét



ahol $d = 4-6$

$t = 3-24$, előnyösen $6-18$,

$z = 0$ vagy 1 –

tartalmazó (CI) általános képletű vegyületek – ahol A és L jelentése egyezik az 1–5. igénypontok valamelyi-

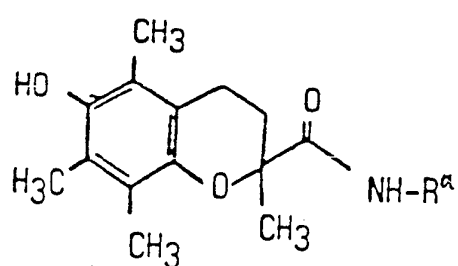
kében megadottal – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

8. Eljárás az 1–7. igénypontok bármelyike szerint előállított (CI) általános képletű vegyületek – ahol a szubsztituensek jelentése egyezik az említett igénypontok valamelyikében megadottal – antioxidánsként való alkalmazására, *azzal jellemezve*, hogy az antioxidáns $0,1-0,5$ t% mennyiségben alkalmazzuk a védendő anyag össztömegére vonatkoztatva.

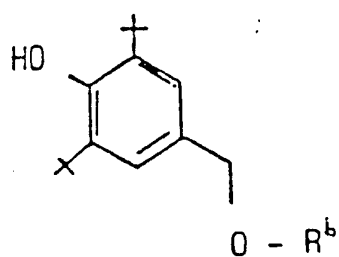
9. Eljárás szívbetegségek, keringési zavarok és ér-károsodás esetén hatásos gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–7. igénypontok bármelyike szerint előállított (CI) általános képletű vegyületet – ahol a szubsztituensek jelentése egyezik az említett igénypontok bármelyikében megadottal – szorékosan használatos és gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagokkal és/vagy egyéb adalékanyagokkal gyógyászati készítménnyé dolgozzuk fel.

(A)_a(L)(X)_{a'}

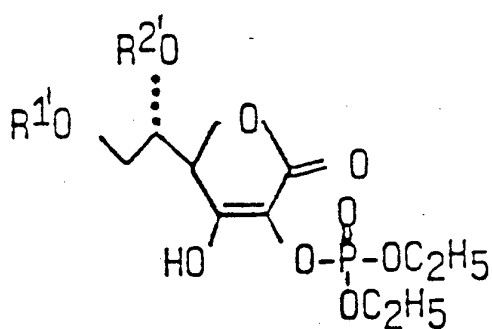
(CI)



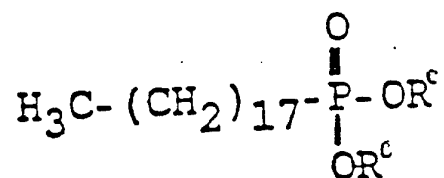
(CIII)



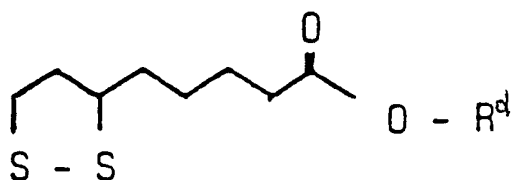
(CIV)



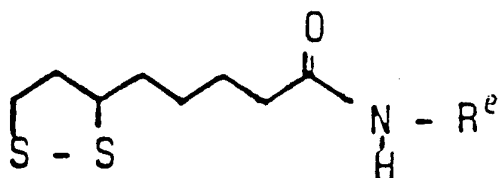
(CVII)



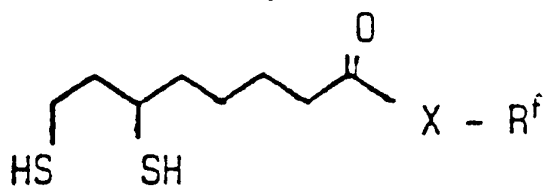
(CVIII)



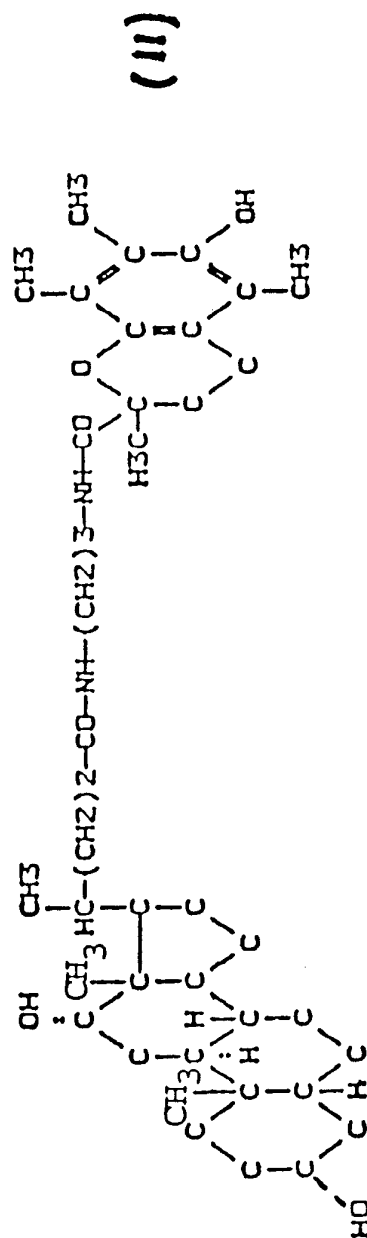
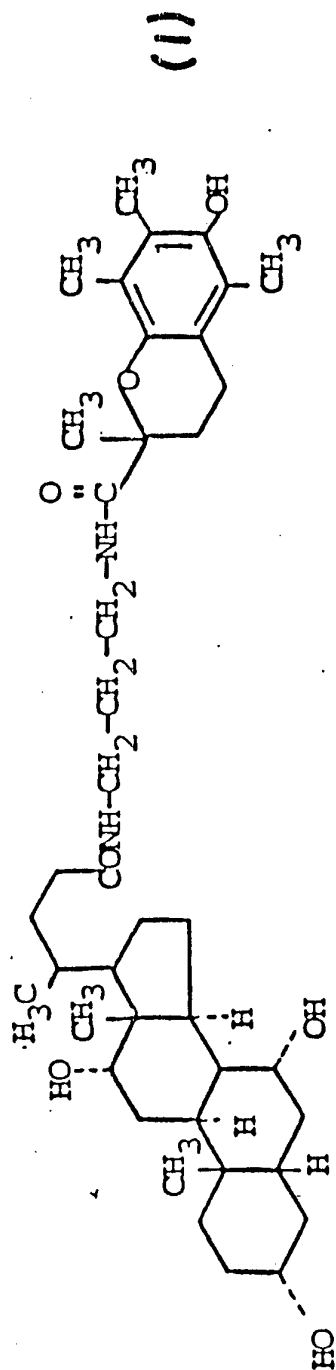
(CX)

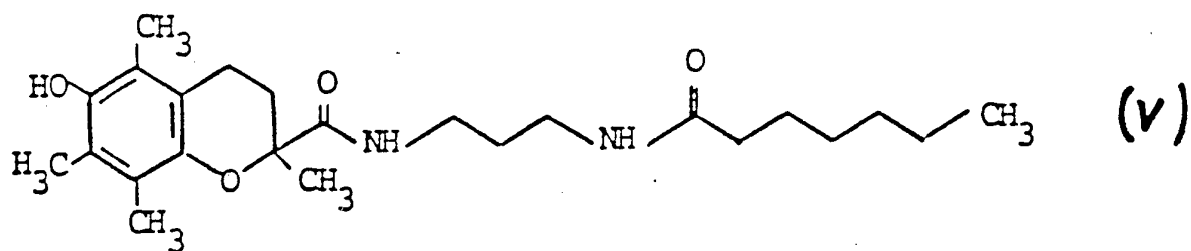
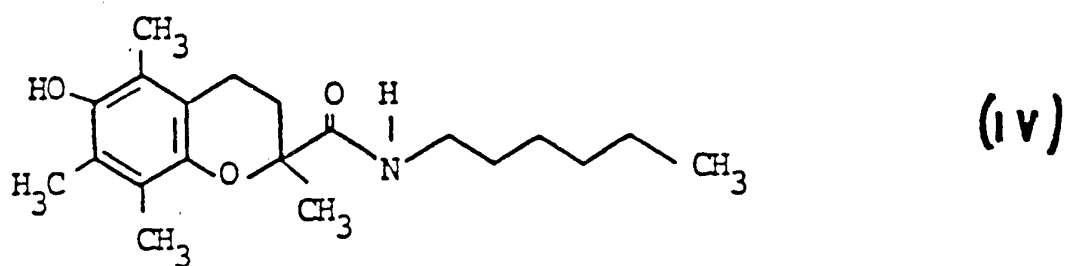
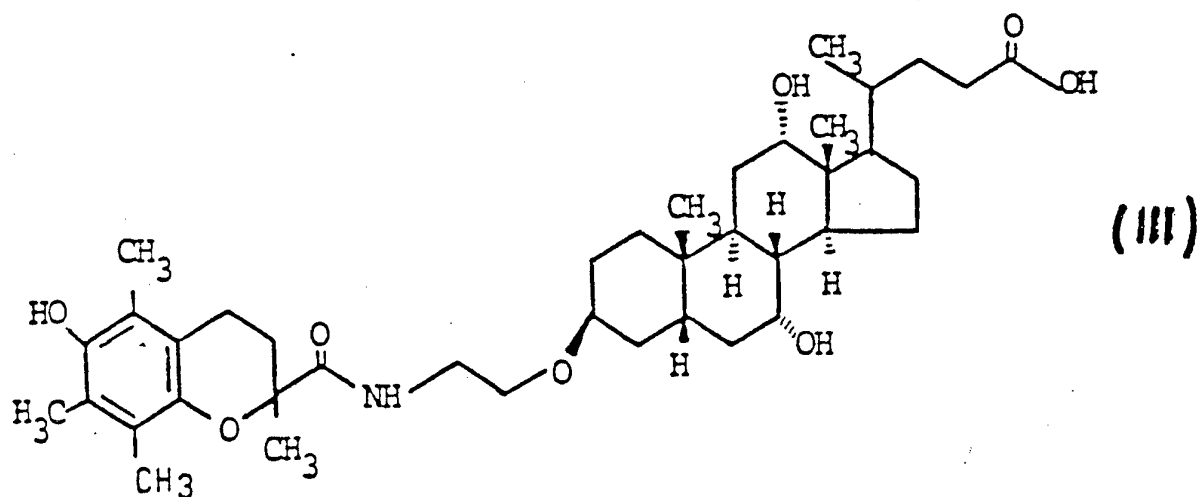


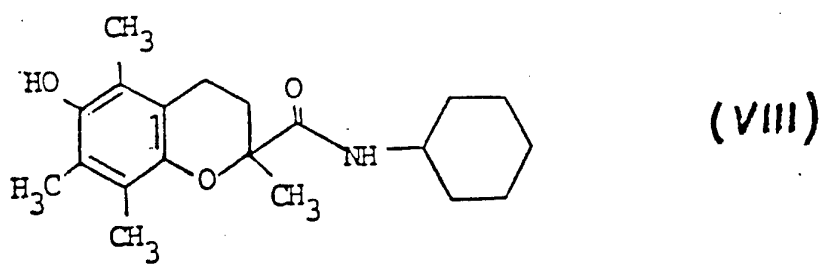
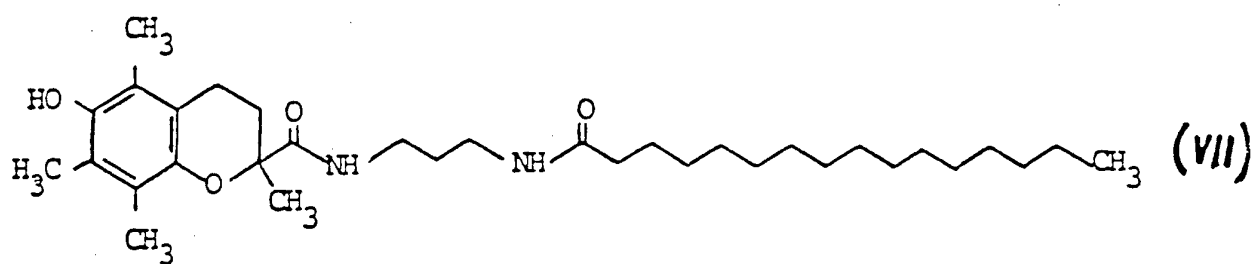
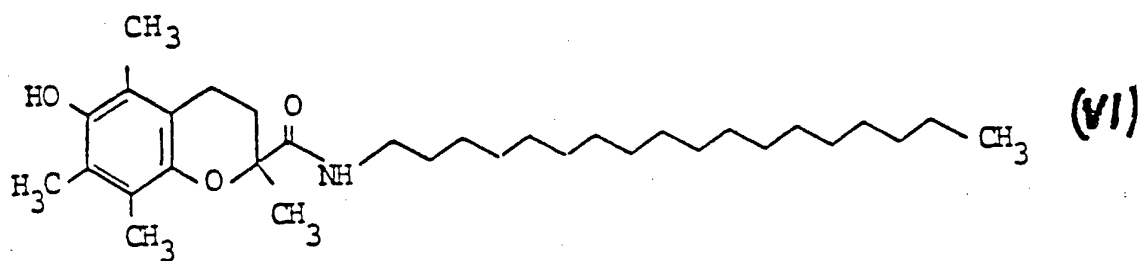
(CXI)

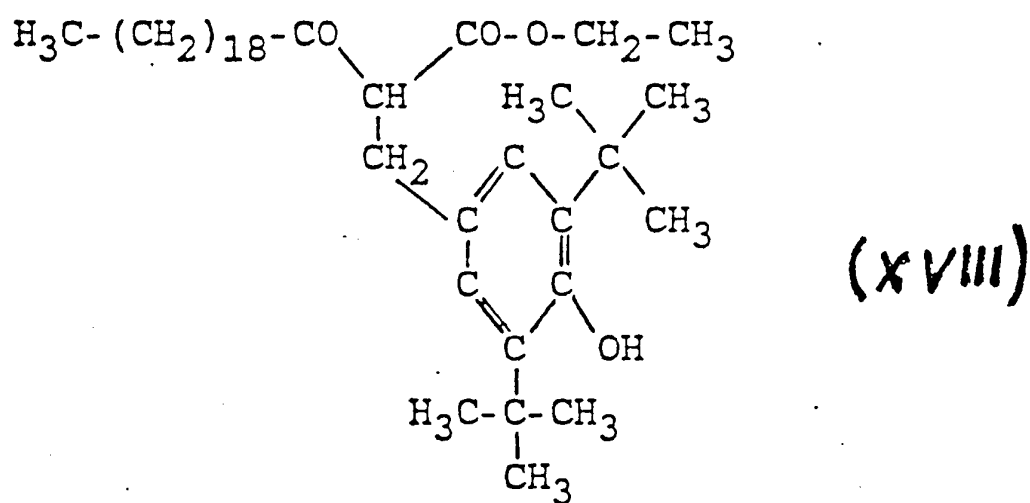
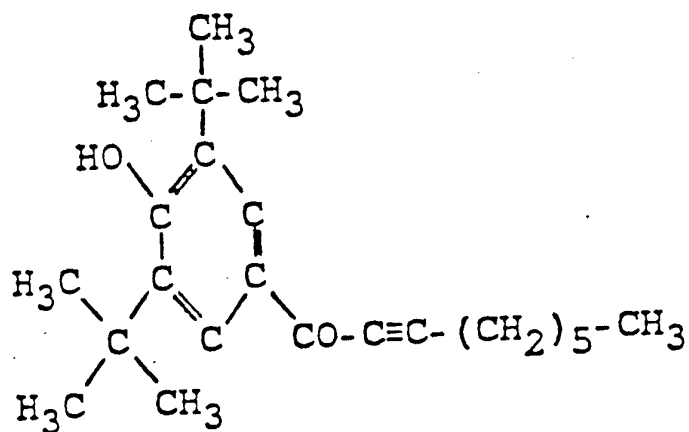
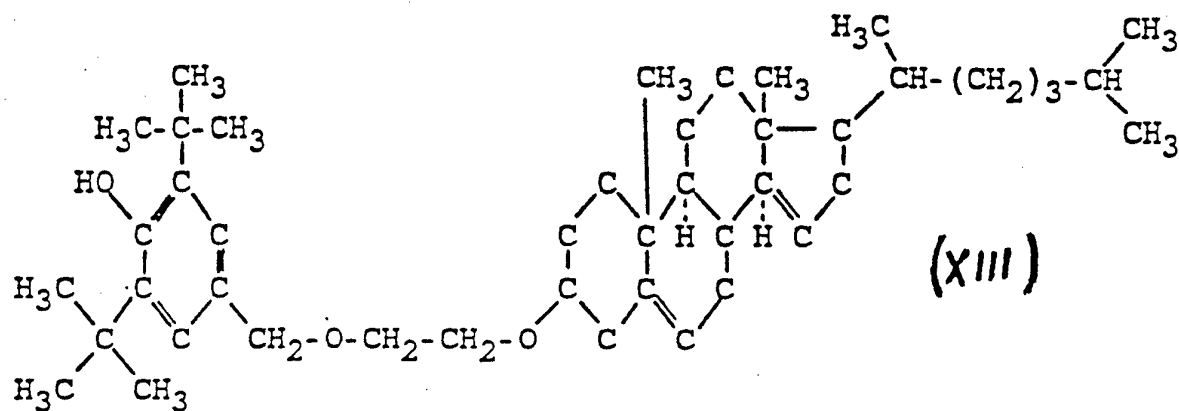


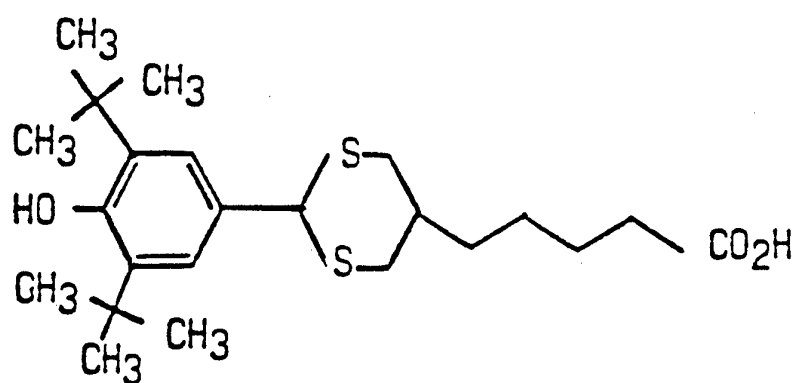
(CXII)



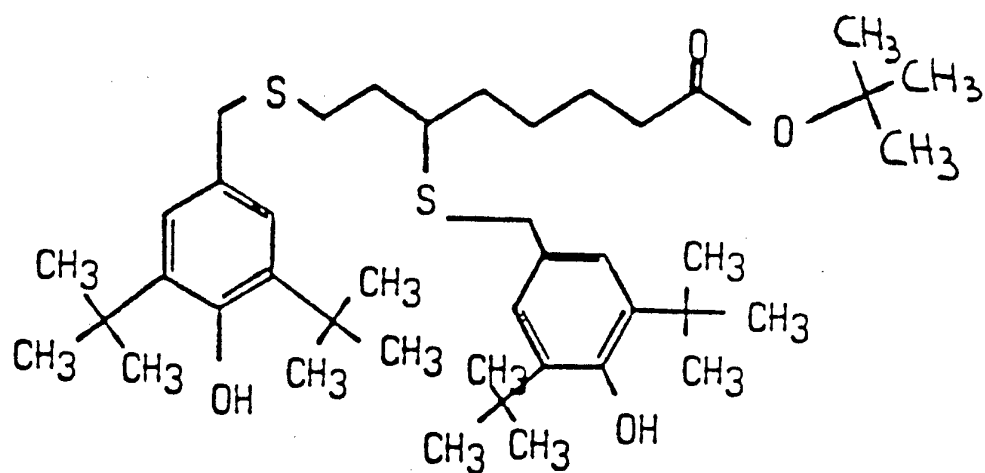




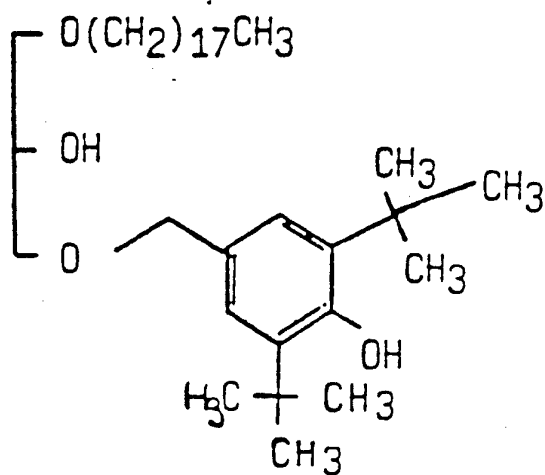




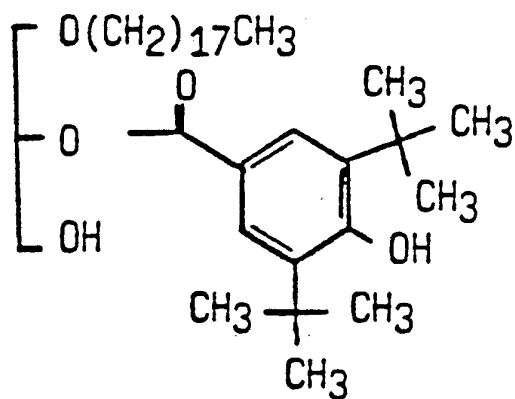
(xix)



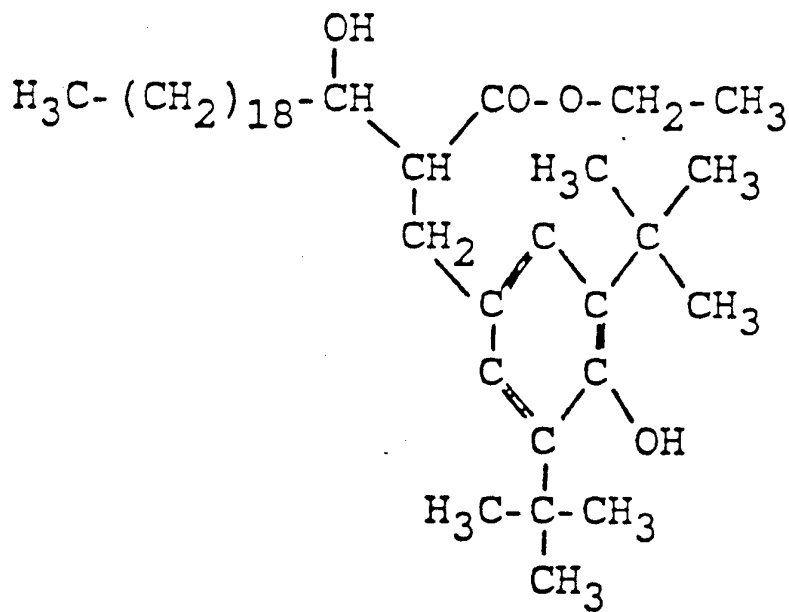
(xx)



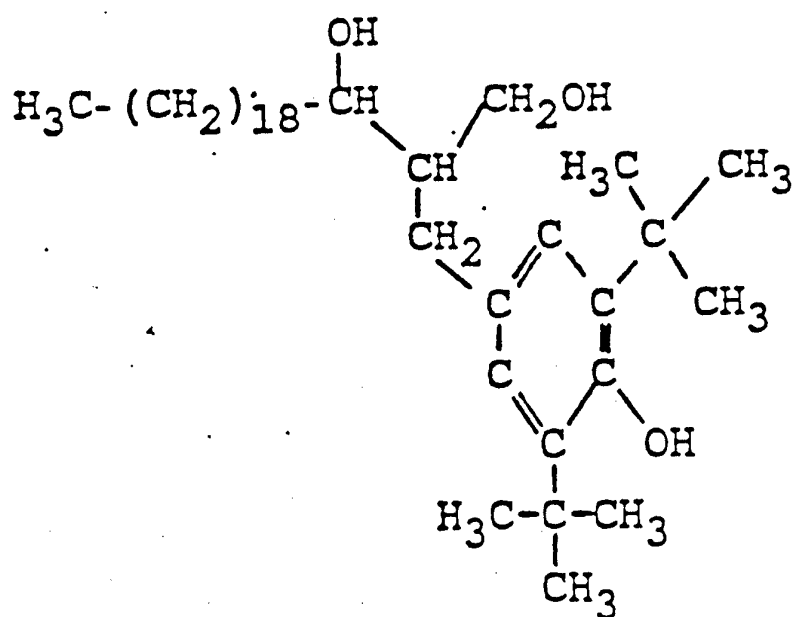
(xxi)



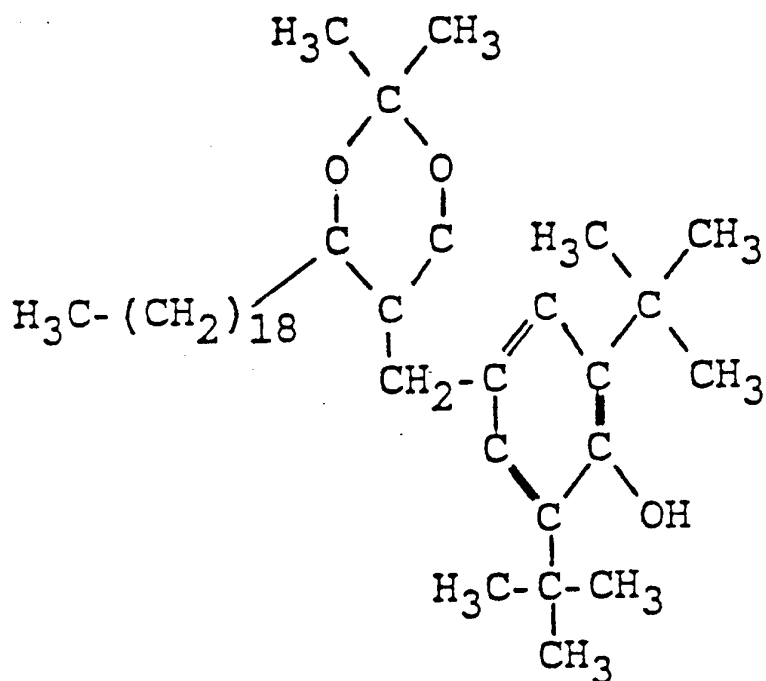
(XXII)



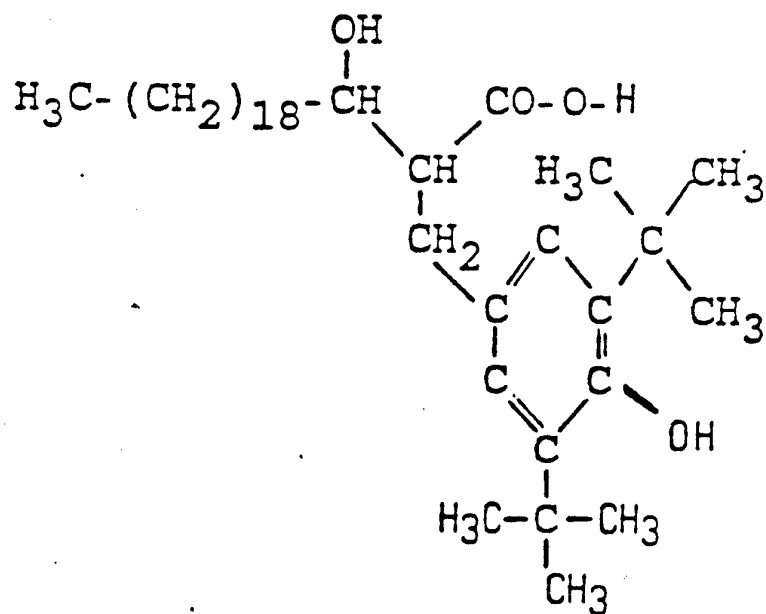
(XXIV)



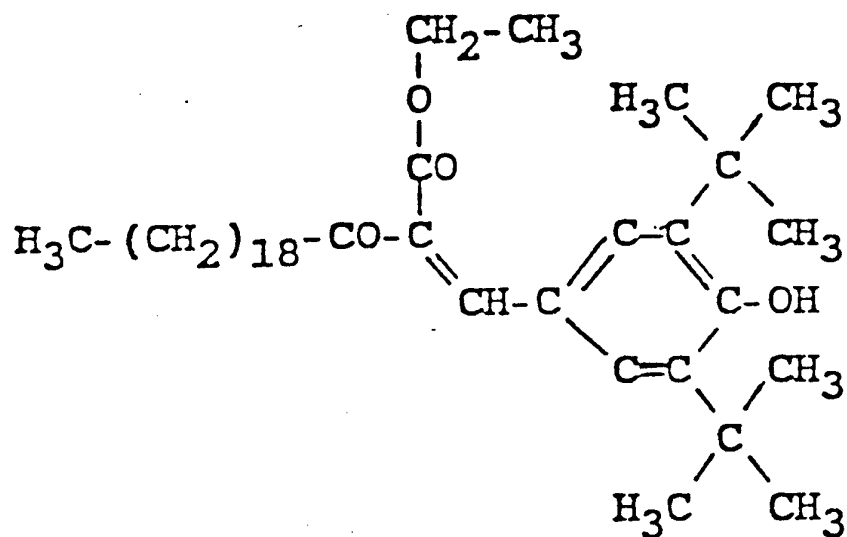
(xxv)



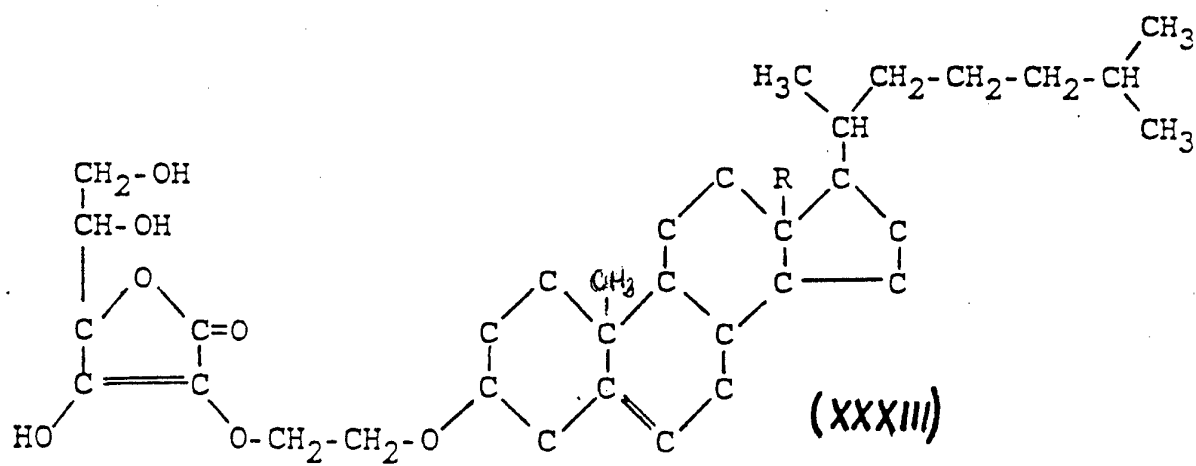
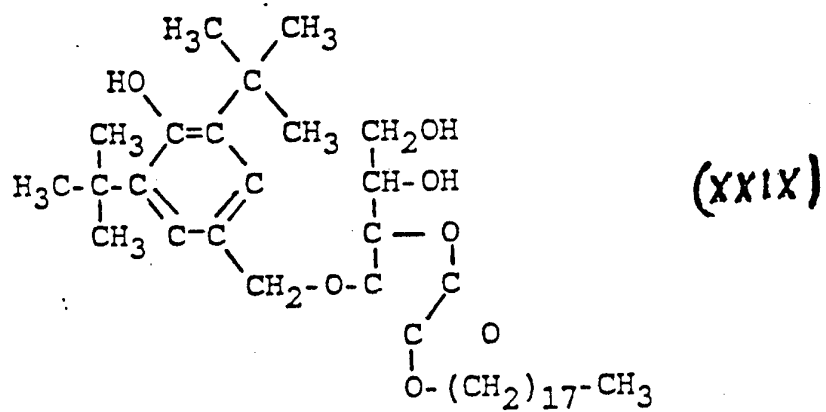
(xxvi)

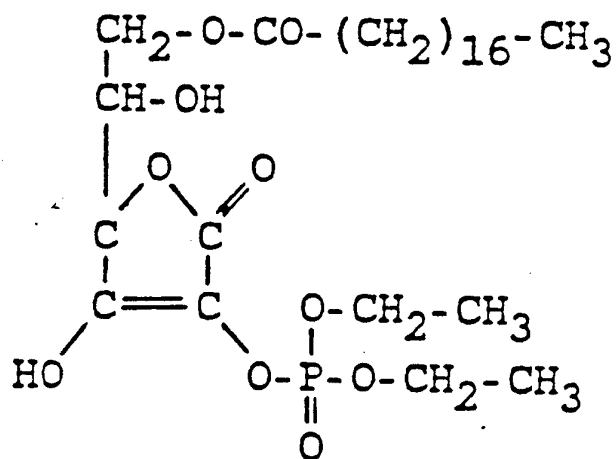


(xxvii)

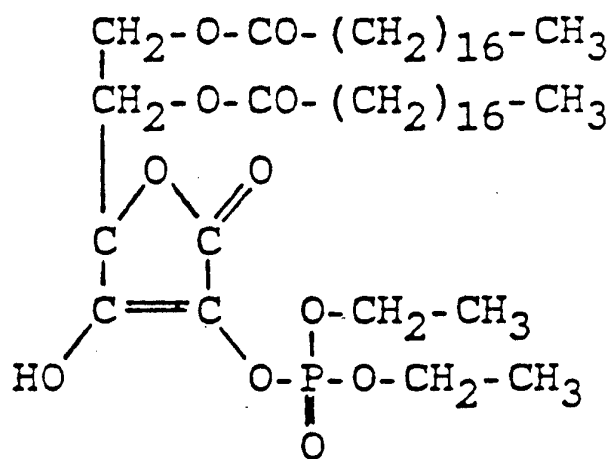


(xxviii)

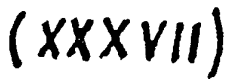
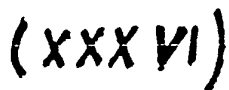


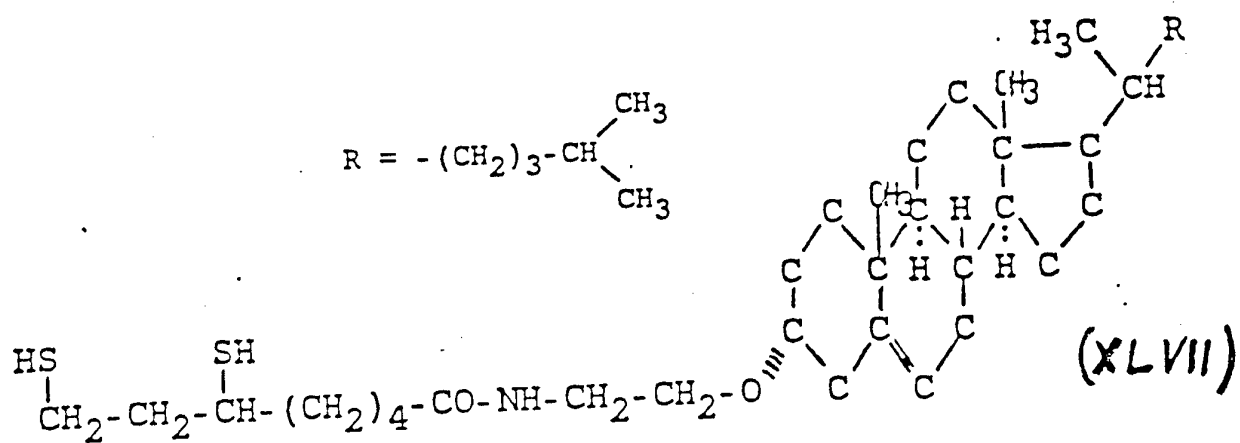
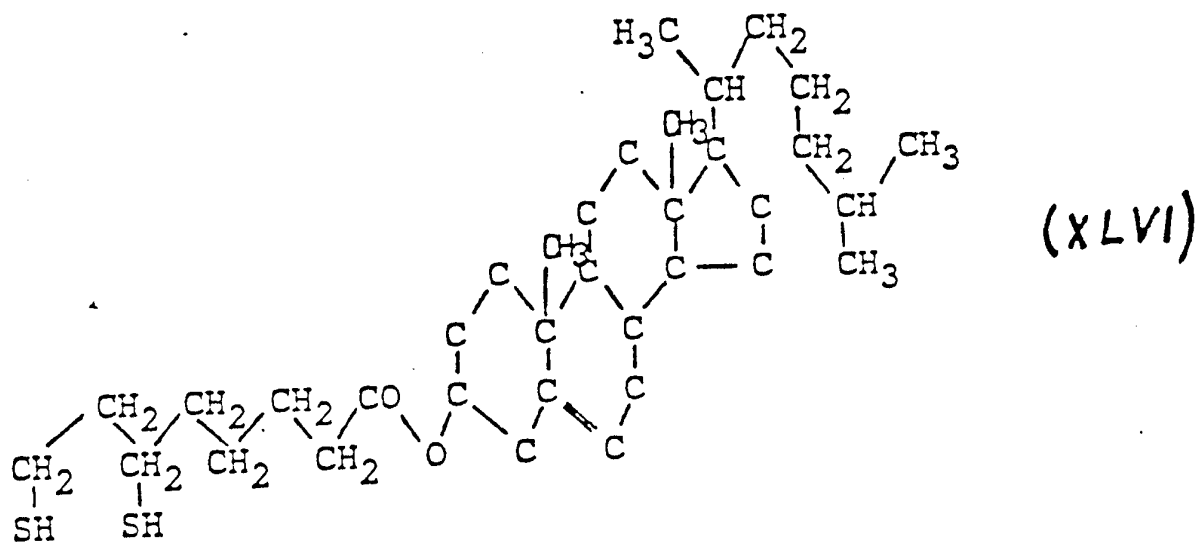


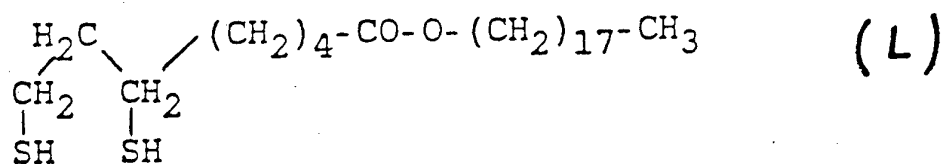
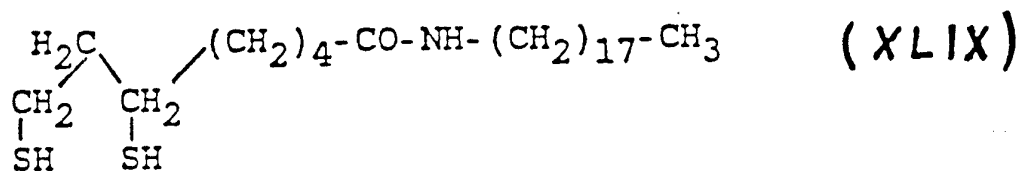
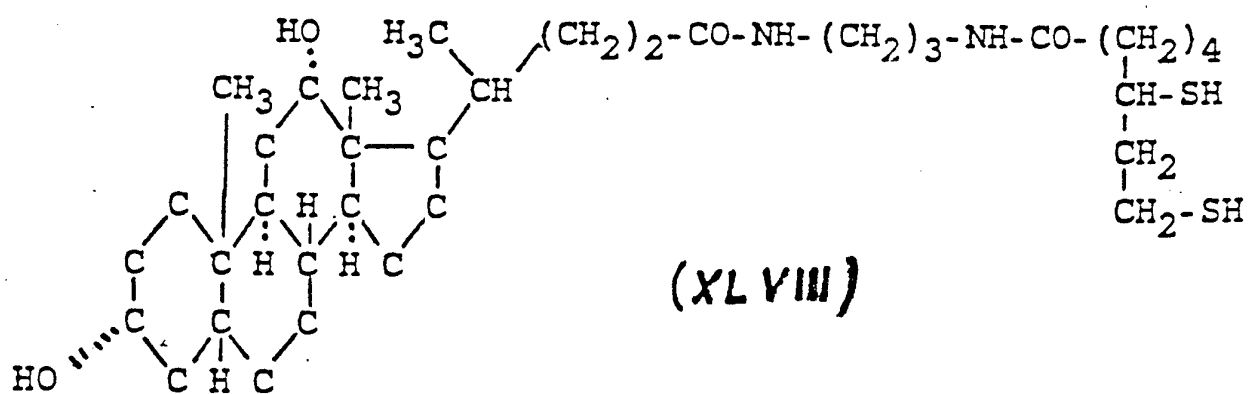
(XXXIV)

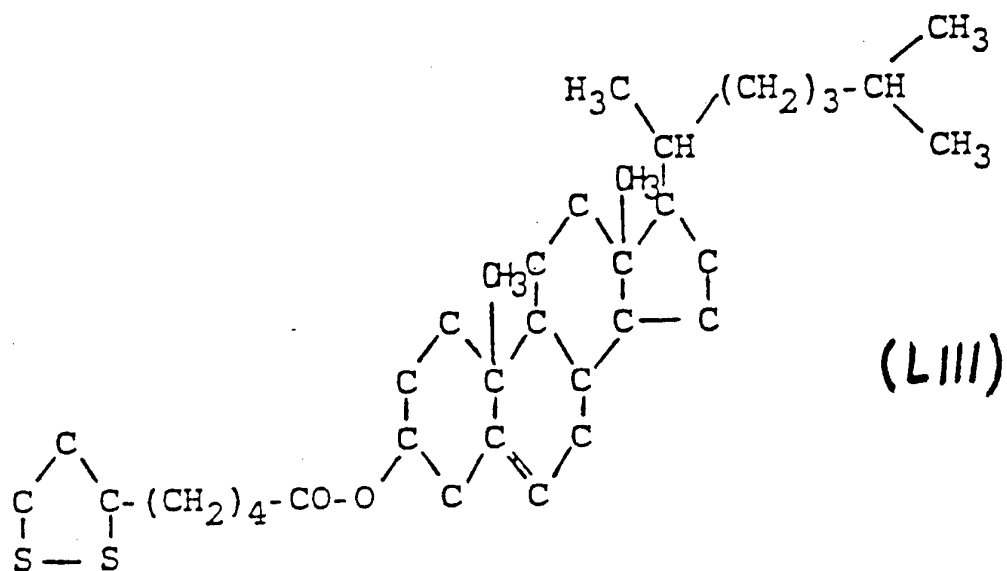
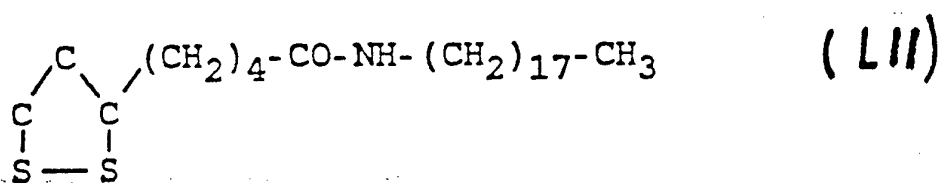
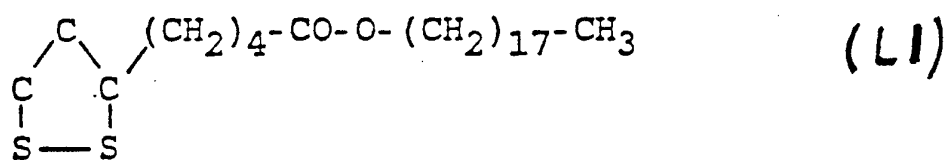


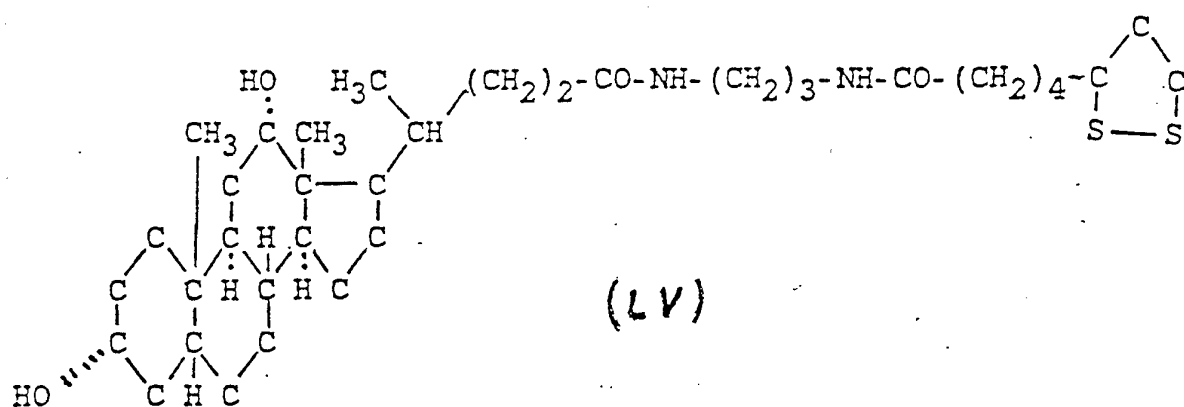
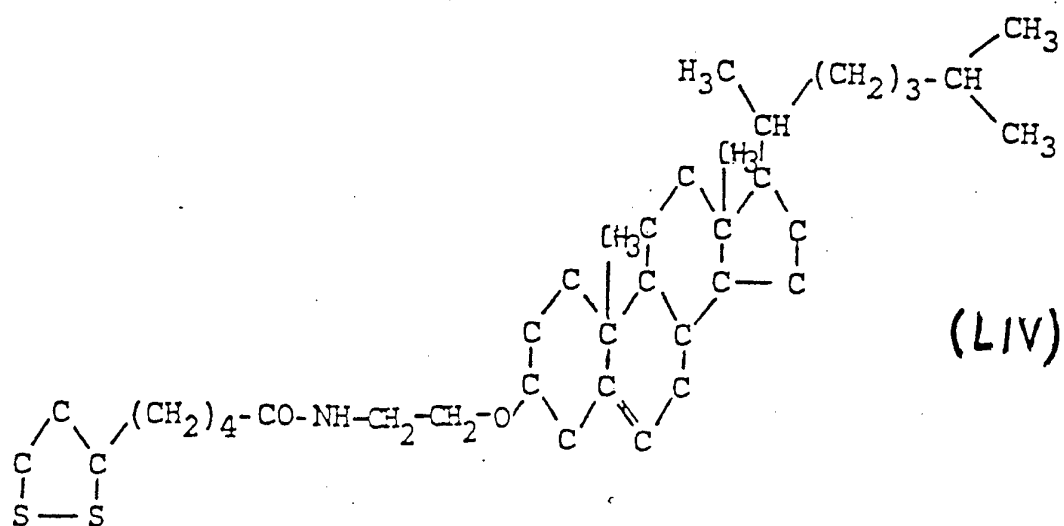
(XXXV)

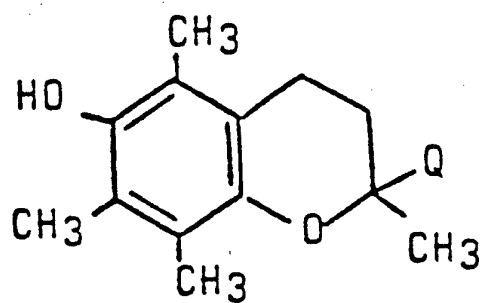




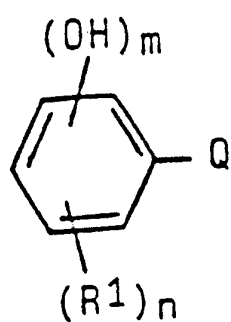




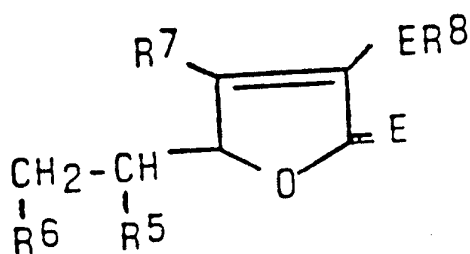




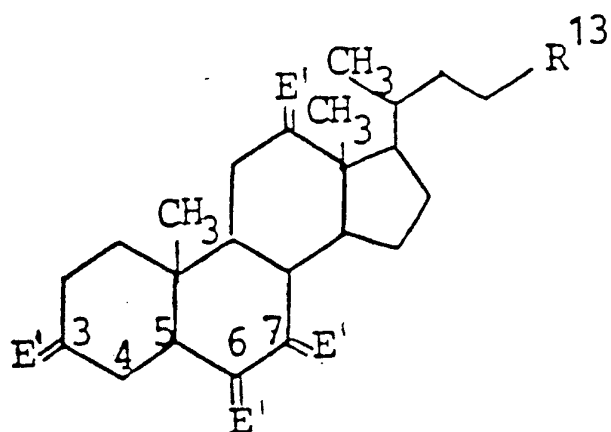
(1)



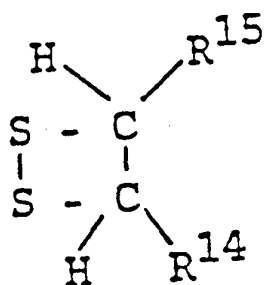
(2)



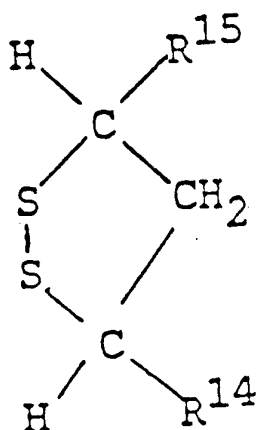
(3)



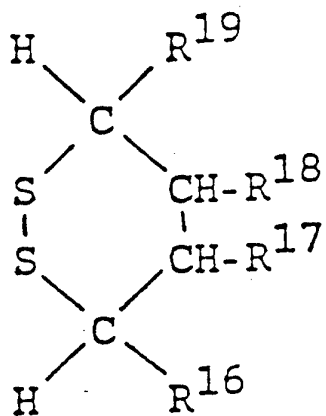
(4)



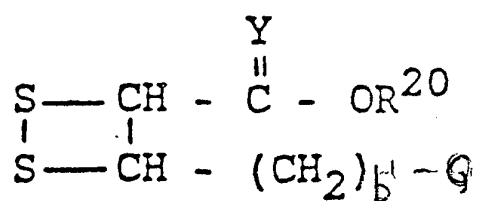
(7)



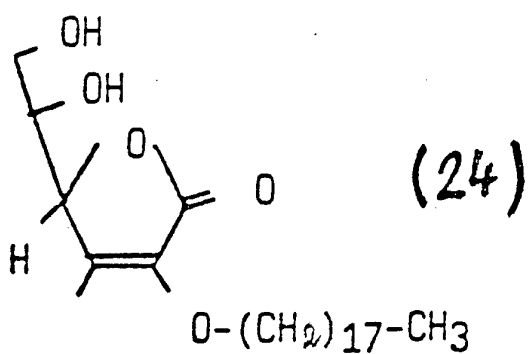
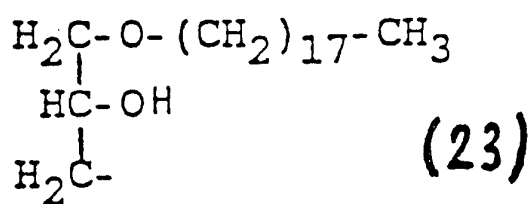
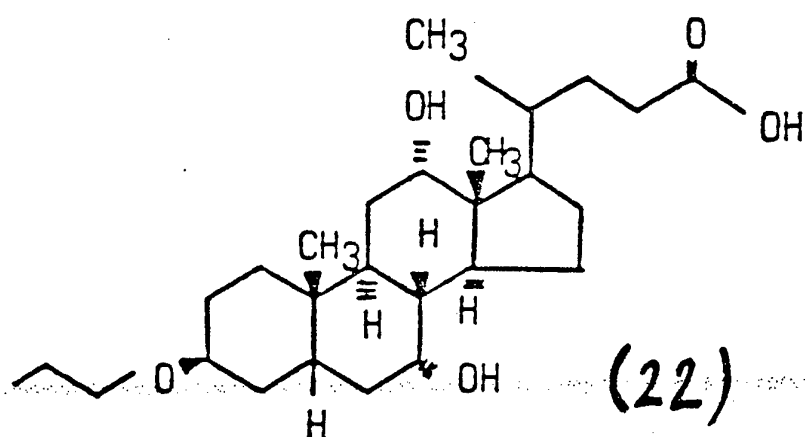
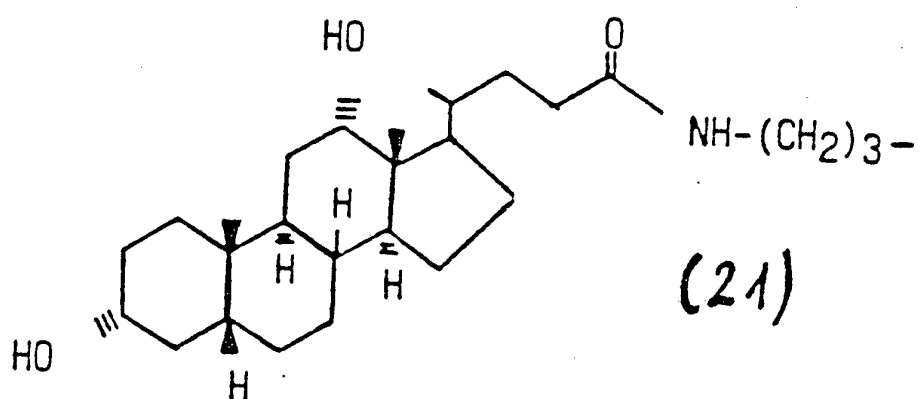
(8)

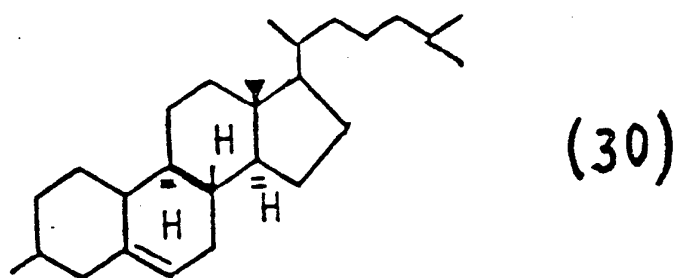
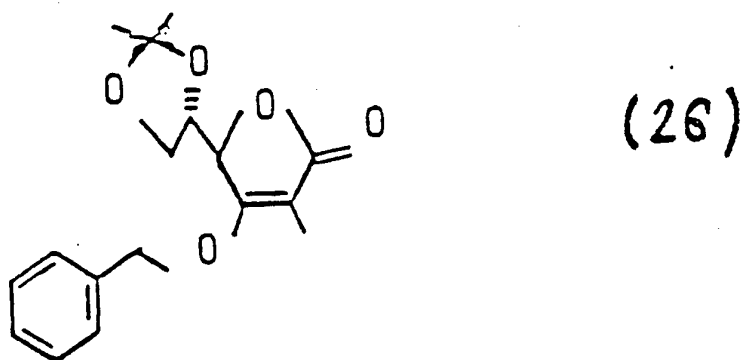


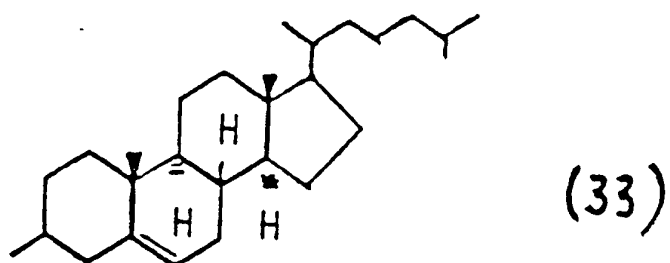
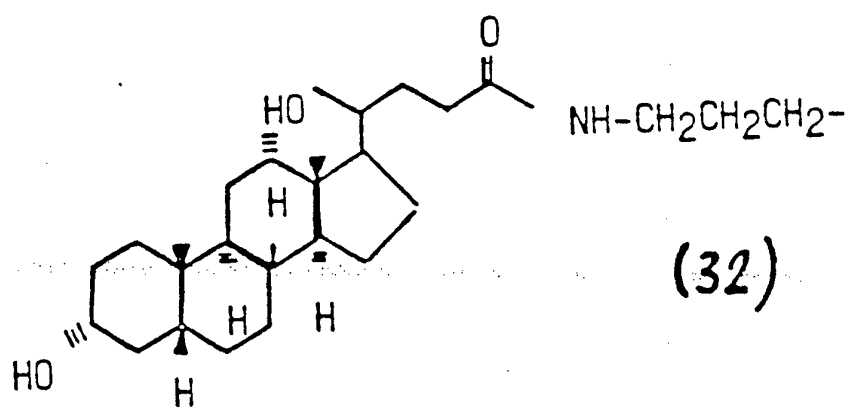
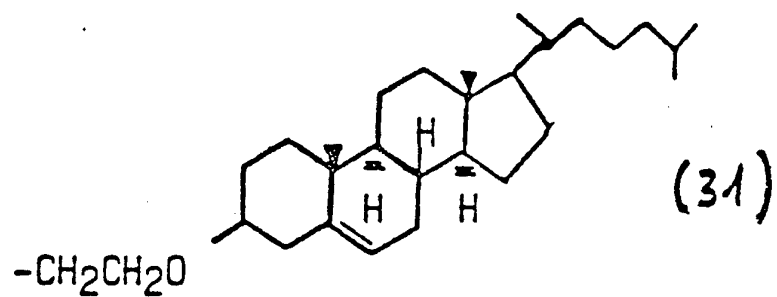
(9)

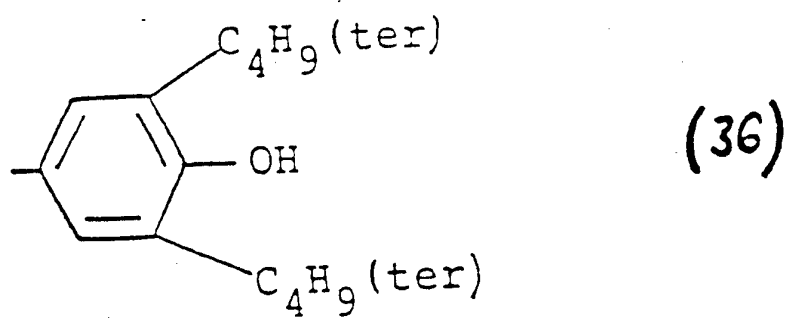
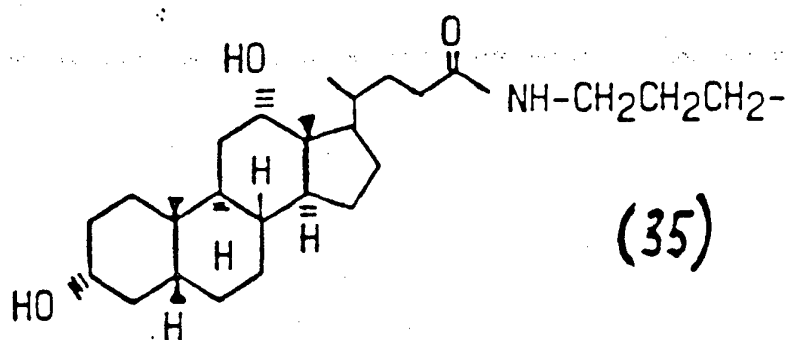
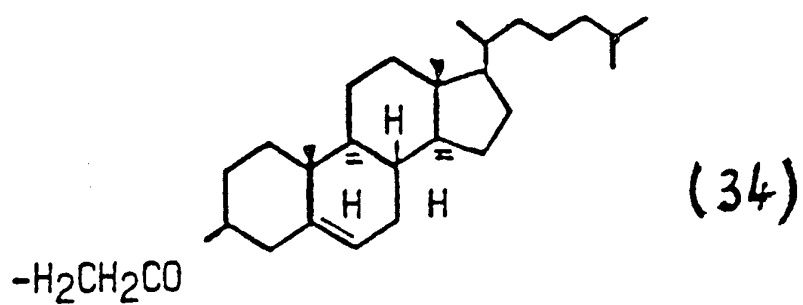


(11)

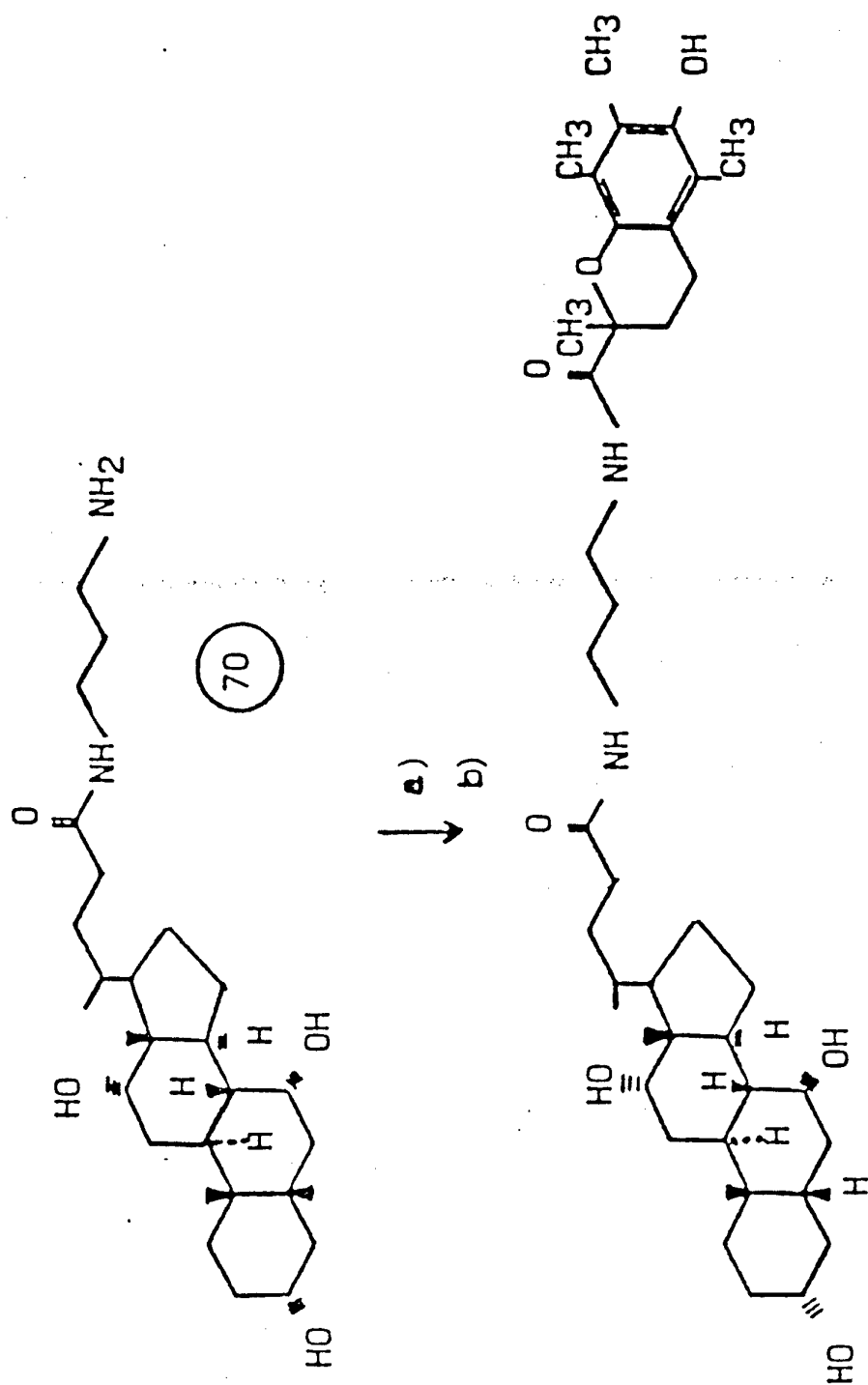




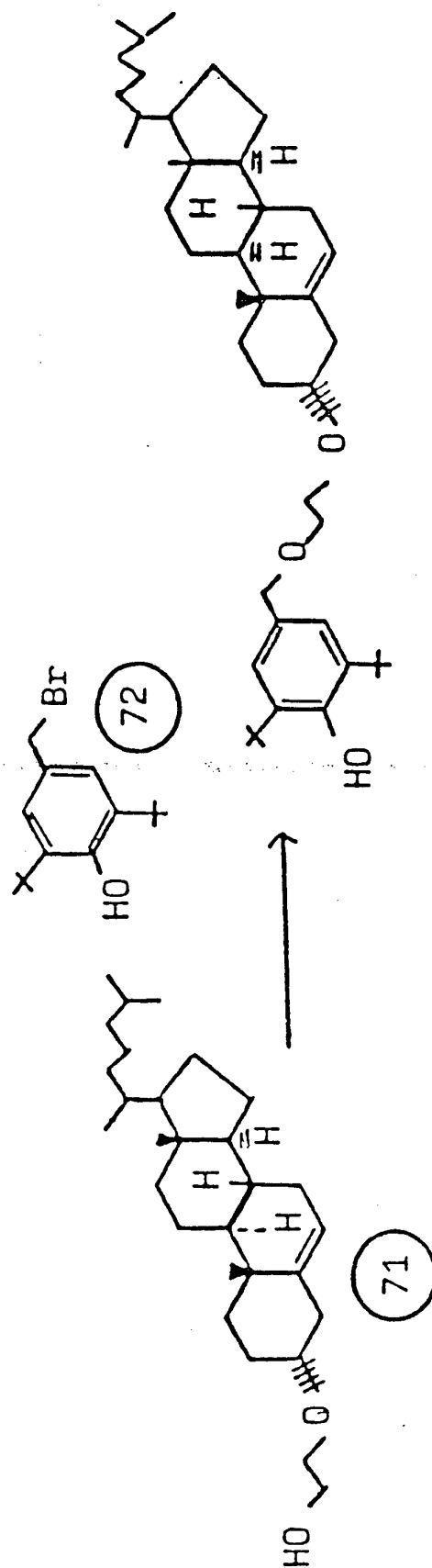




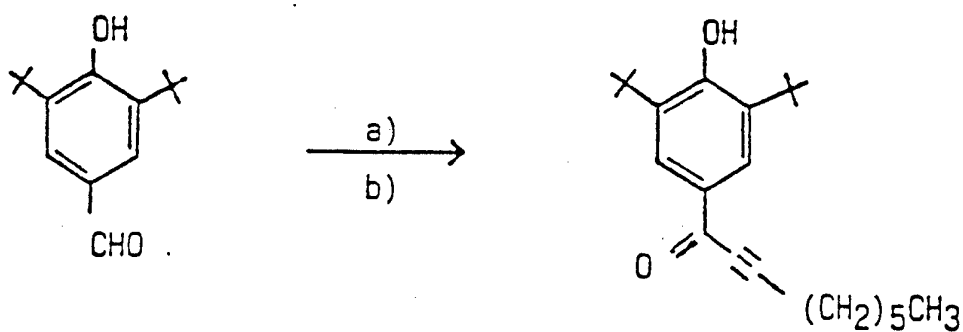
1. reakcióvázlat:



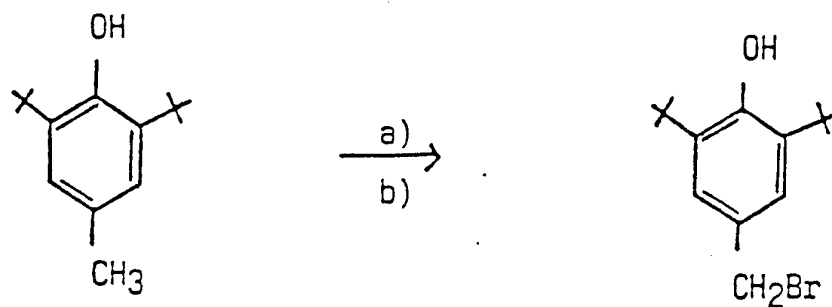
2. reakcióvázlat:



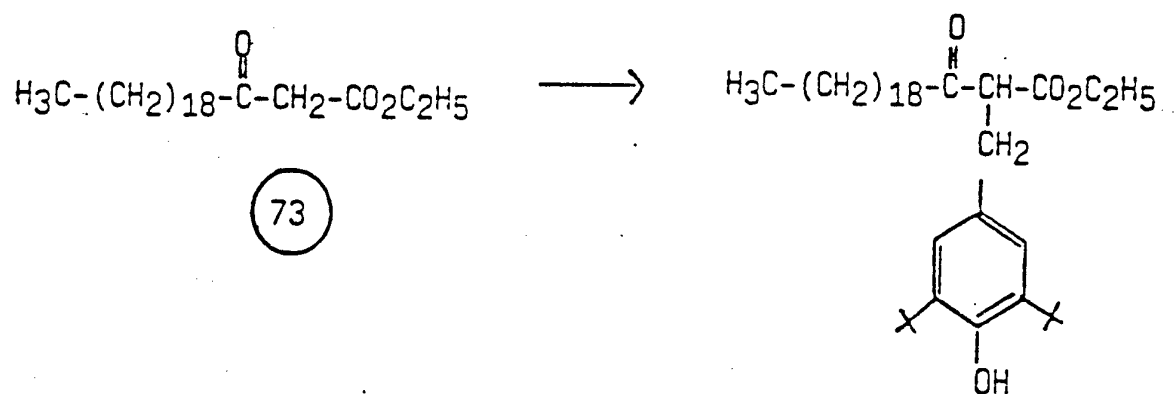
3. reakcióvázlat:



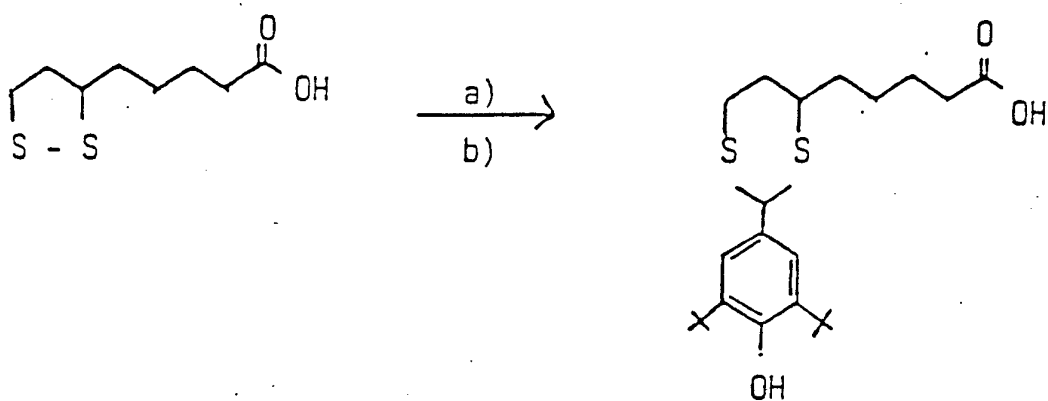
4. reakcióvázlat:



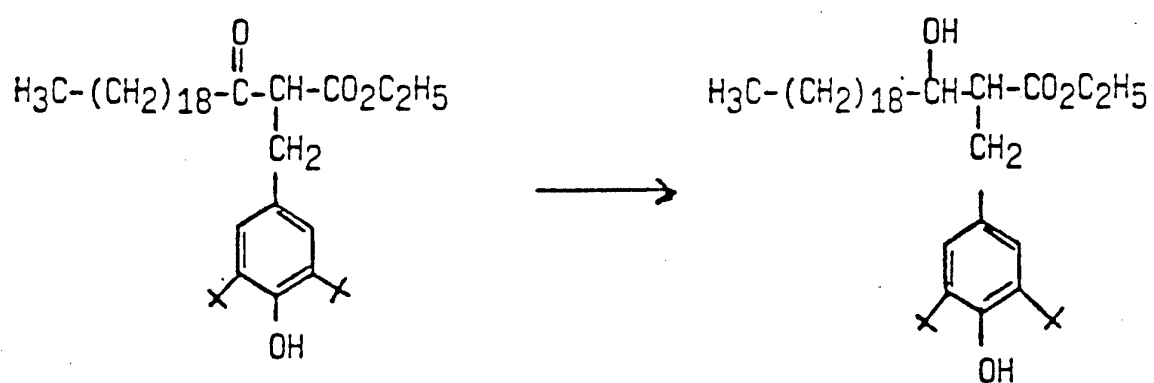
5. reakcióvázlat:



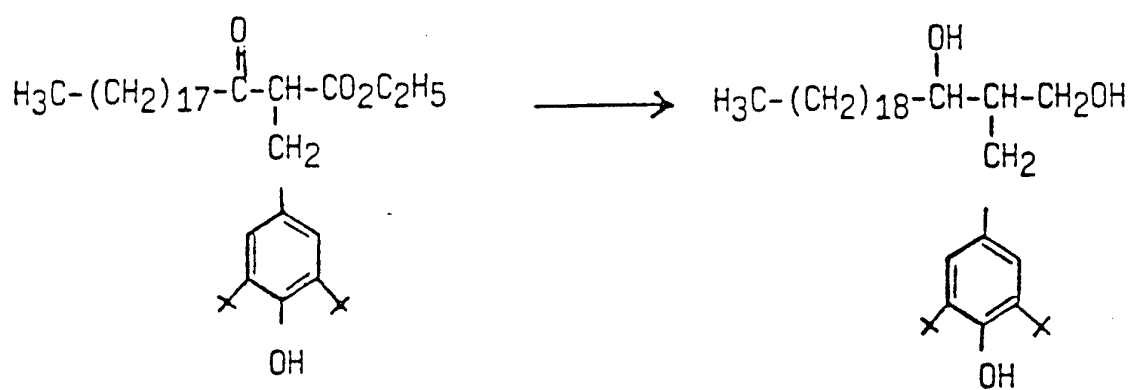
6. reakcióvázlat:



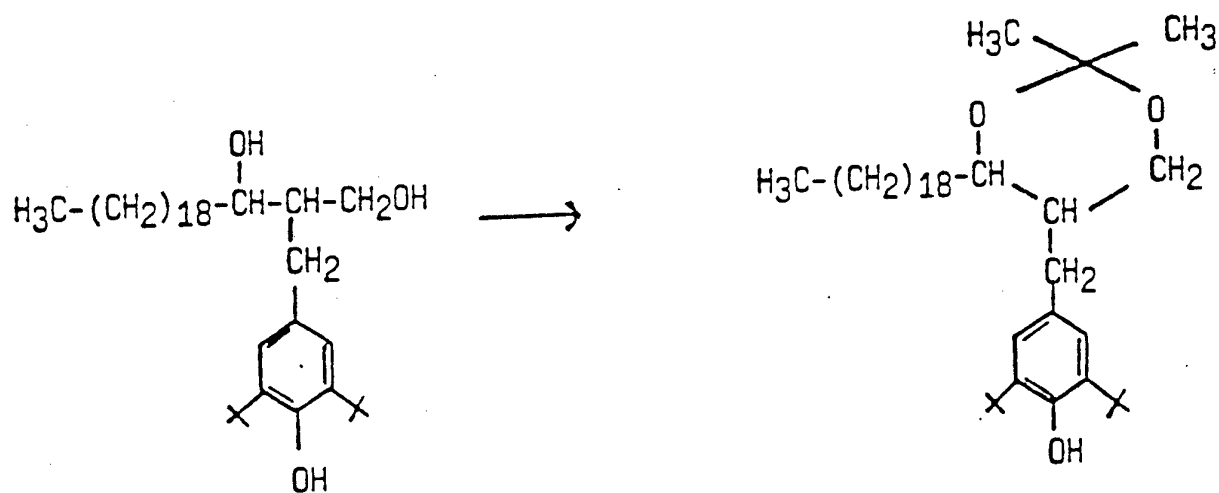
7. reakcióvázlat:



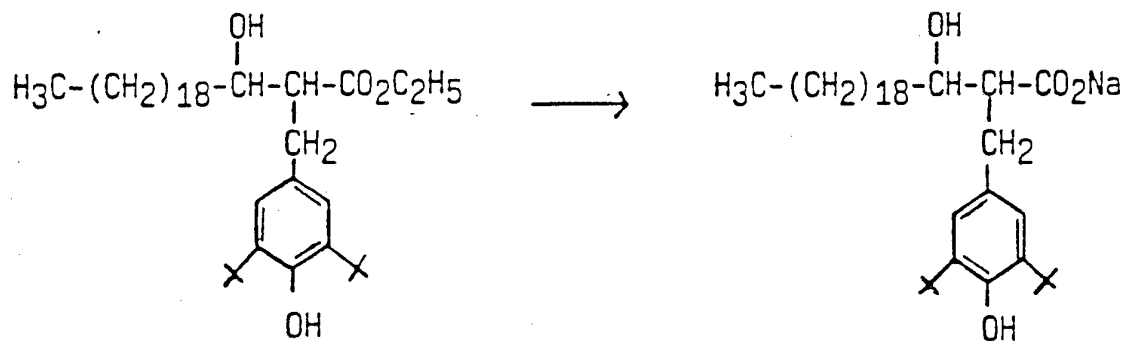
8. reakcióvázlat:



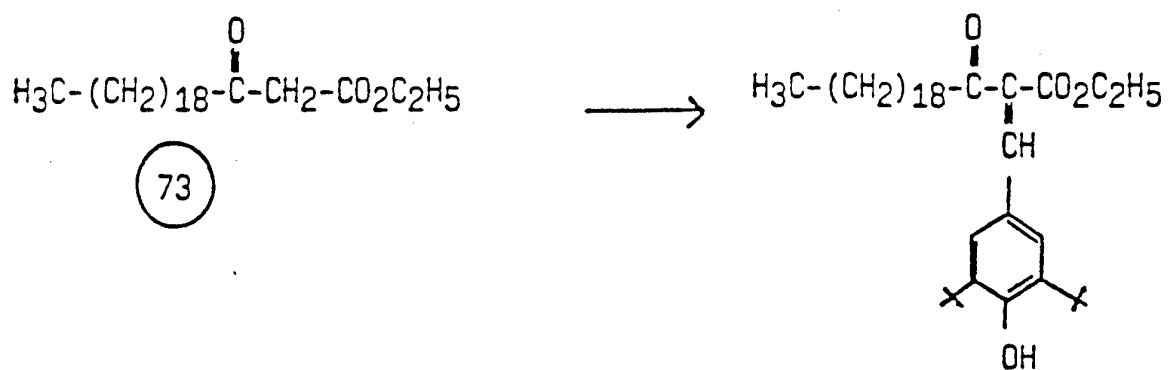
9. reakcióvázlat:



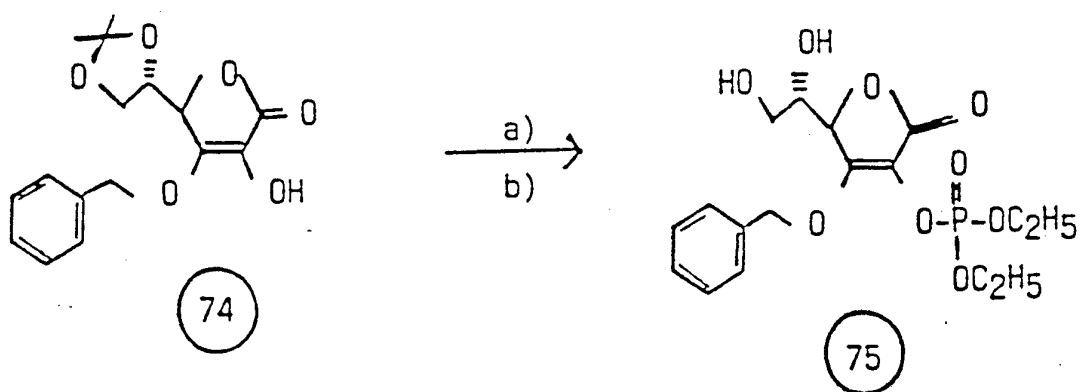
10. reakcióvázlat:



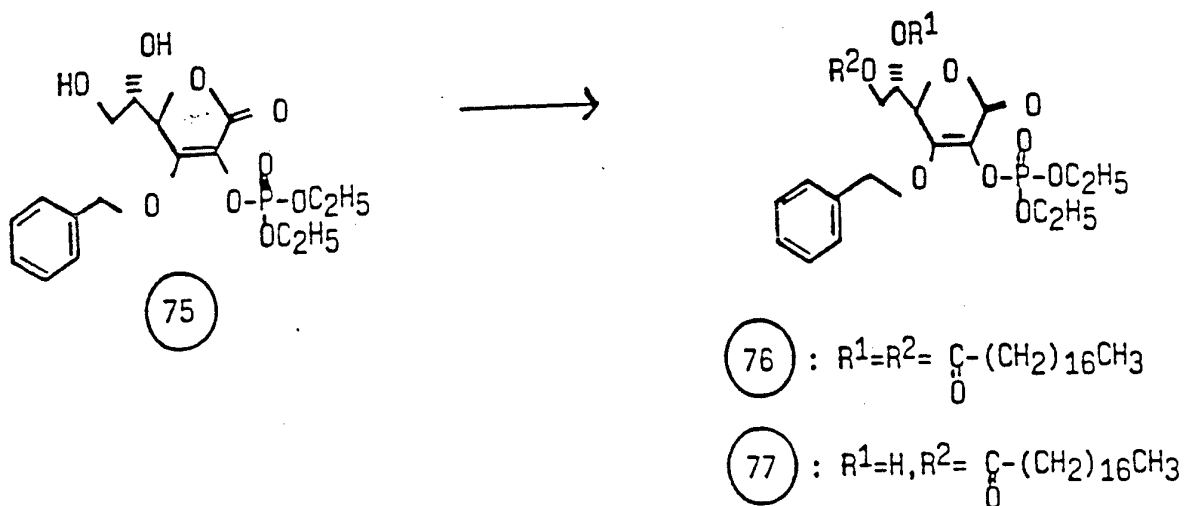
11. reakcióvázlat:



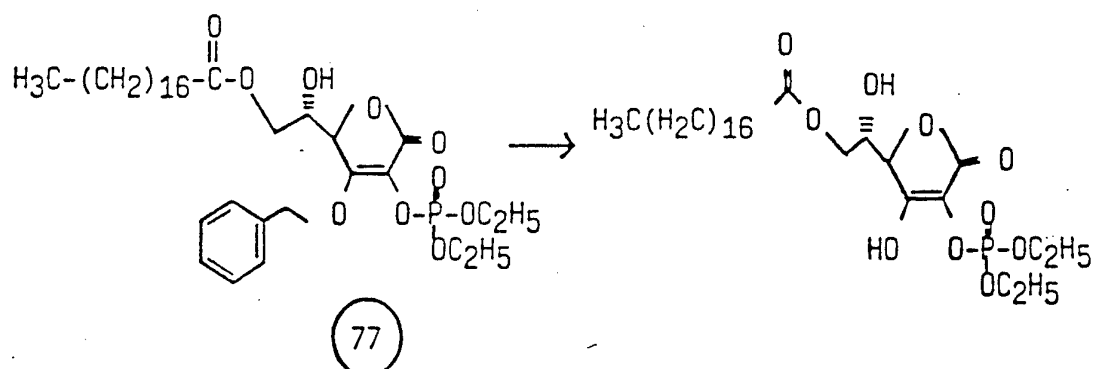
12. reakcióvázlat:



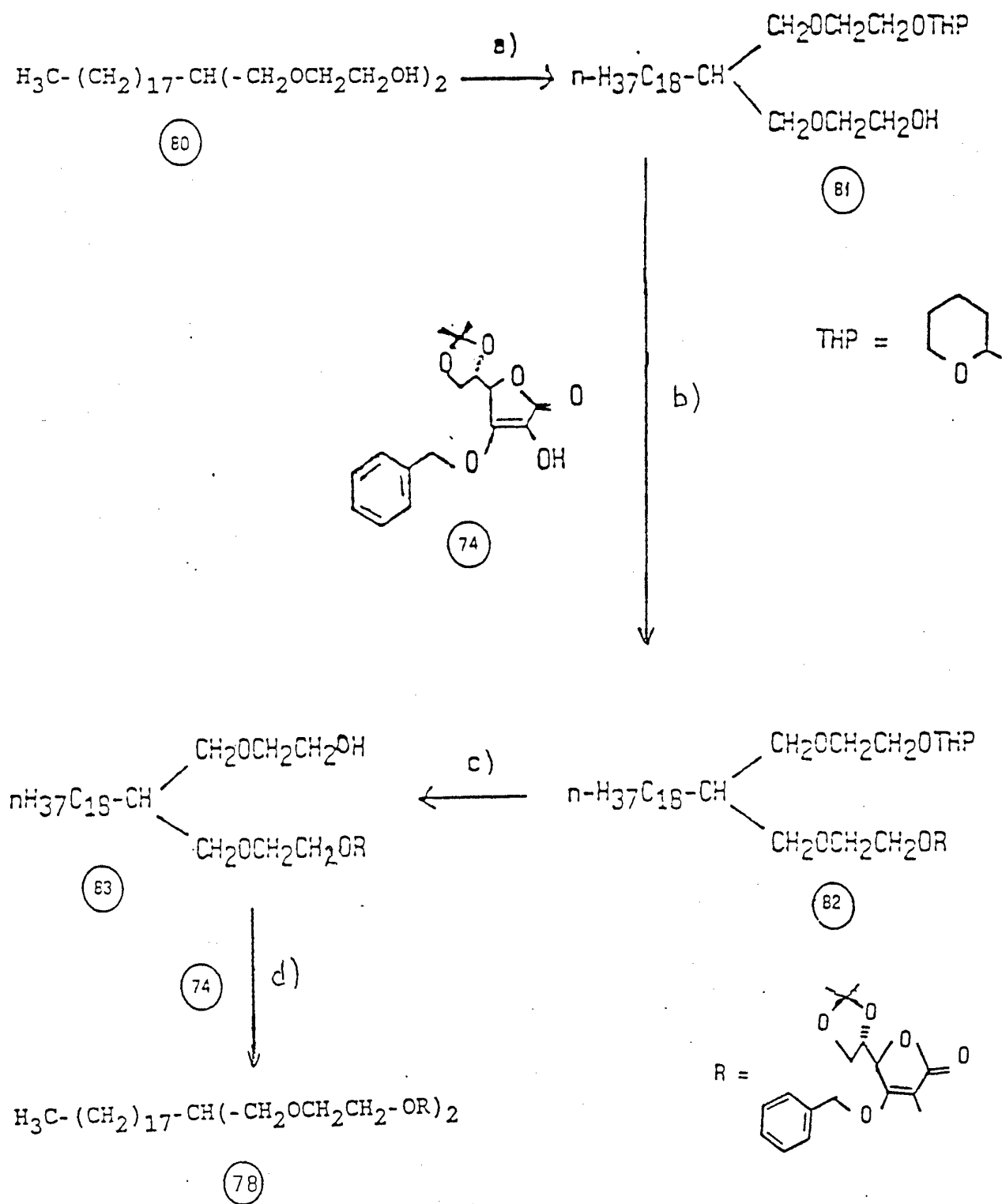
13. reakcióvázlat:



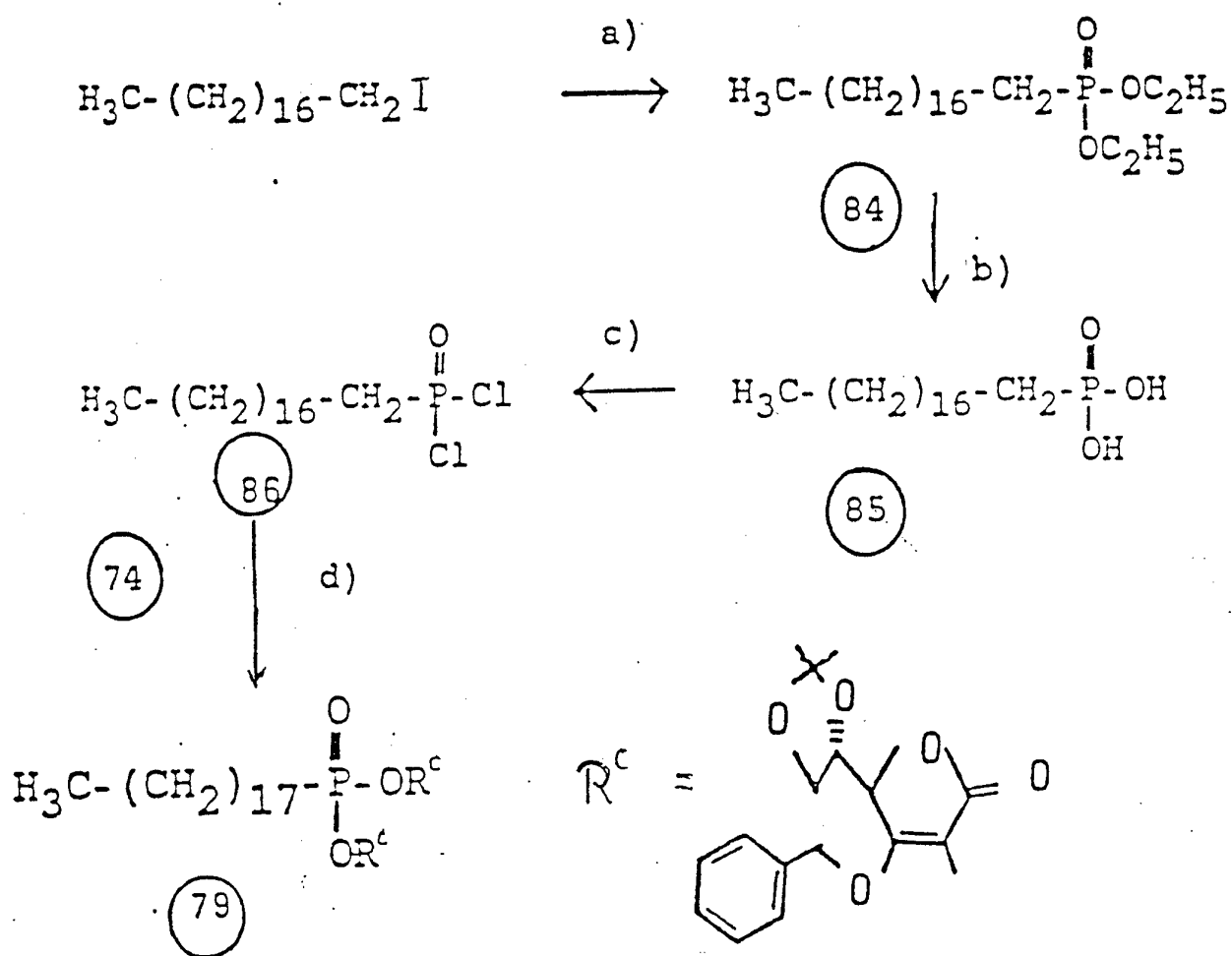
14. reakcióvázlat:



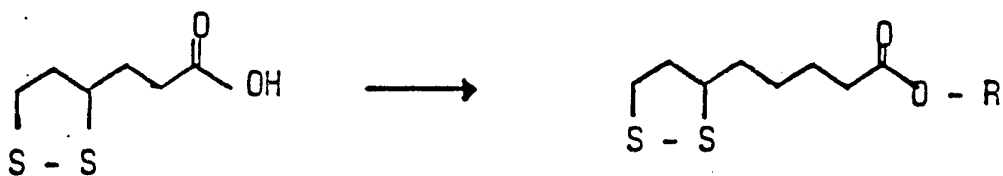
15. reakcióvázlat:



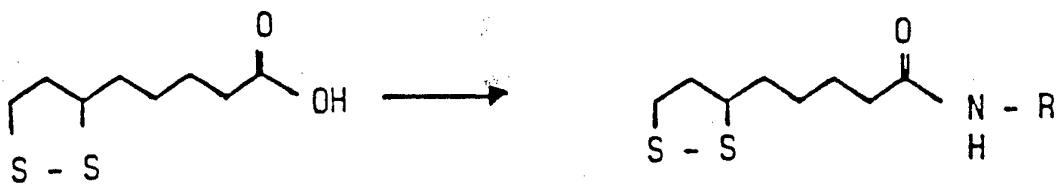
16. reakcióvázlat:



17. reakcióvázlat:



18. reakcióvázlat:



19. reakcióvázlat:

