

190/93

17099

56.834/BE

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás szelektív leukotrién B₄ antagonistá hatású
szubsztituált biciklusos bisz-aril-vegyületek és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

68663

RHONE-POULENC RORER S.A., ANTONY, FRANCIAORSZÁG

A bejelentés napja: 1991. 07. 18.

Elsőbbsége: 1990. 07. 24. (90/09453) FRANCIAORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP91/01341

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/01675

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, LTB₄
antagonista hatású vegyületek - a legjelentősebbek képletében
X, R és Y jelentéséből adódóan az e szimbólumokat magában fog-
laló láncc

$Q-CR'R'-(CH_2)_{m+n}-$, $m+n = 3-7$;

$Q-CR'R'-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-$, $m+n = 1-5$;

$Q-CR'R'-(CH_2)_{m+n}-O-$, $m+n = 3-7$; vagy

$Q-CR'R'-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-O-$, $m+n = 1-5$;

általános képletű, ahol

R' hidrogénatom vagy alkilcsoport;

Q tetrazolilcsoport, illetve karboxicssoport vagy ebből szár-
maztatható, sónak, nitrilnek, észternek vagy savamidnak meg-
felelő csoport;

Z és W nitrogénatom vagy metincsoport; és

R_2 , R_3 és R_4 legalább egyike, de esetleg kettő is, adott esetben szubsztituált mono- vagy biciklusos aril- vagy heteroarilcsoport, míg a többi elsősorban alkil- vagy alkoxicsoporthoz, vagy R_2 és R_3 , illetve R_3 és R_4 kondenzált gyűrűt képez -

és sóik, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy két preformált molekularészt, amelyek egyike egy kilépő csoportot foglal magában, a másik pedig reagálni képes hidroxil-, merkaptó- vagy aminocsoportot visel, önmagában ismert módon összekapcsolnak, majd a kapott terméket kívánt esetben redukálják, alkilezik, acilezik, hidrolizálják, illetve tetrazolszármazékká, nitrillé, savamiddá és/vagy sóvá alakítják.



190/93

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

17099

56.834/BE

A

N^ho⁶: CORD 211/64, 219/34
215/222, 233/38
401/12, 233/38
405/10
408/04

AGAK 31/44, 31/47

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

18663

Eljárás szelektív leukotrién B₄ antagonistá hatású
szubsztituált biciklusos bisz-aril-vegyületek és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

RHONE-POULENC RORER S.A., ANTONY, FRANCIAORSZÁG

Feltalálók:

DEREU Norbert, VIRY-CHÂTILLON, FRANCIAORSZÁG,
HENDEL Wolfram, KÖLN, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG,
LABAUDINIERE Richard, CHARENTON, FRANCIAORSZÁG,

A bejelentés napja: 1991. 07. 18.

Elsőbbsége: 1990. 07. 24. (90/09453) FRANCIAORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP91/01341

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/01675

A találmány tárgya eljárás egy aromás vagy heteroaromás
mono- vagy biciklusos váz, valamint a vázhoz kapcsolódó leg-
alább két szubsztituens - ezek egyike egy adott esetben szubs-
tituált, mono- vagy biciklusos aril- vagy heteroarilcsoport,

a másik pedig az ellentétes végén karboxicsoportot vagy abból származtatható csoportot hordozó lánc - szerkezeti elemekből felépített, szelektív leukotrién B₄ antagonistá hatású vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, továbbá ezek alkalmazására a leukotrién B₄ agonista hatással összefüggésbe hozható, vagy ilyen anyagok közvetítő szerepe révén kialakult betegségek kezelésére.

A találmány szerinti új vegyületek egy olyan vegyületcsaládot képeznek, amelyek különböző betegségek, köztük például a különböző állati szövetekben végbemenő, nem kívánatos gyulladásos, valamint túlérzékenységekben megnyilvánuló allergiás folyamatok kezelésében nyerhetnek alkalmazást. Ezeknek a betegségeknek a kezelése többféle módon elképzelhető, és az elképzelések legalább annyira szerteágazóak, mint amilyen sokfélék azok a szövetek, ahol ezek a folyamatok végbemennek. Hogy csak néhányat említsünk a már eddig is alkalmazott gyógyhatású anyagok közül, ilyenek például az antihisztaminok, az analgetikumok, így az aszpirin, valamint helyi kezelés gyanánt akár a kőszénkátrány is, sok egyéb mellett.

Sokkal újszerűbb felfogást tükröz a gyulladásos és allergiás folyamatok mérsékelésének az a módja, amely az arachidonsav metabolitjai - a prosztaglandinokat is beleértve -, a lipoxigenázok és a leukotriének hatásának gátlásán alapul. A leukotrién - általánosan használt rövidítéssel LT - metabolitok egy lipoxigenáz, az 5-hidroperoxi-eikozatetraénsav (5-HPETE) oxidációja révén jönnek létre, amely viszont az arachidonsav speci-

fikus, az 5-helyzetű szénatomon lejátszódó oxidációjának terméke. Ennek a metabolikus útnak egyik lépéseként a leukotriének közül elsőként a nem stabil, epoxiszármazék leukotrién A_4 (LTA_4) keletkezik, amely a peptido-leukotriének családjának a prekursora, és amely először is glutathion addíciójával alakul át a leukotrién C_4 néven ismert vegyületté. Ezt követően az LTC_4 a glutamil- és glicilcsoportok eliminációjával alakul tovább, az így létrejött termékek a fenti sorrendben a leukotrién D_4 (LTD_4) és a leukotrién E_4 (LTE_4). A peptido-leukotriének elsődlegesen a simaizomzatra, valamint más összehúzódní képes, úgynevezett kontraktilis sejtekre hatnak, de szerepük van az allergiás túlérzékenységgel kapcsolatos folyamatokban is. A peptido-leukotriének azonfelül spazmogénnek bizonyultak, növeli a vaszkuláris permeabilitást, aktiválják a légúti simaizmokat, serkentik a nyálkás váladékképződést, és bizonyos gyulladásos betegségek, például a bronchitis, az ektópiás és atópiás ekcéma, valamint a pszoriázis kialakulásával ugyancsak összefüggésbe hozhatók. Úgy tűnik, hogy közrejátszanak a leukotriének az asztma, nevezetesen az allergiás eredetű tüdőasztma, továbbá a szénanátha és az allergiás orrnyálkahártya-gyulladás patogenezisében is. Mindezekén túlmenően az LTC_4 , az LTD_4 és az LTE_4 a vérnyomást is növelhetik a szívre gyakorolt hatásuk következményeképpen, ugyanis csökkentik a szívizom kontraktilitását és a szívkoszorún áthaladó vér mennyiségét.

A leukotriének egy másik csoportjába tartozik a leukotrién B_4 (LTB_4), amely LTA_4 -ból hidroláz-katalizált vízaddícióval keletkezik. Az így képződő 5,12-dihidroxi-származék idézi elő a

leukociták adhézióját és kemotaxis okozta vándorlását, stimulálja ez a vegyület az aggregációt, az enzimek szabaddá válását, és a neutrofil sejtekben a peroxidok létrejöttét. Az LTB_4 azonfe-
lül erős hatású kemotaktikumnak, valamint kemokinetikumnak bizo-
nyult az eozinofil és makrofág sejtekkel, továbbá a monocitákkal
szemben, stimuláló hatást gyakorol a T limfocitákra és fokozza a
természetes citotoxikus sejtaktivitást. Indirekt módon az LTB_4
a hörgőkre is hat, hatása megmutatkozik a hörgők görcsös összehú-
zódásában, azonban szemben a peptido-leukotriénekkal - ez alatt
az LTC_4 , LTD_4 és LTE_4 értendő - nincs számottevő hatása a nyál-
katermelődésre, továbbá, mivel az érfalak átjárhatóságát nem
növeli, nem okoz légúti ödémát.

Figyelembe véve a fentieket, kézenfekvőnek látszik az a
feltevés, hogy azok a vegyületek, amelyek antagonizálni képesek
az LTB_4 hatását, értékes hatóanyagai lehetnek gyulladásos meg-
betegedések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményeknek. Itt
elsősorban azokra a gyulladásos folyamatokra gondolunk, amelyek
a szövetek lebontásáért felelős enzimekkel, valamint a szöve-
tekbe bejutó és ott aggregálódó polimorfonukleár leukociták ál-
tal felszabadított, reaktív kémiai anyagokkal kapcsolatosak. Ezen
gyulladásos betegségek körébe soroljuk a gyulladásos bélbántal-
makat, a reperfúzió károsodását, a krónikus tüdőbetegségeket, az
ízületek különböző gyulladásos állapotát, az asztmával összefü-
gésbe hozható gyulladásos folyamatokat, például a túlérzékeny-
ség késői fázisát és a pszoriázist.

Gyulladásgátló hatással és/vagy heterociklusos szerkezettel
bíró vegyületeket, amelyek sok tekintetben hasonlatosak a ta-

lálomány szerinti vegyületekhez, korábban is leírtak már.

A 724 667 számú belgiumi szabadalmi leírásban például az (A) általános képletű vegyületeket, amely általános képletben R_1 jelentése hidrogénatom, illetve több más között fenilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, R_4 és R_5 jelentése elsősorban hidrogénatom, de lehet alkil- vagy fenilcsoport, R_7 jelentése R_8 -O- vagy R_8 -S- általános képletű csoport, ahol R_8 mindenekelőtt rövid szénláncú, adott esetben halogénatommal, illetve nitro-, amino- vagy benzilcsoporttal szubsztituált alkilcsoportot jelenthet, és [A] jelentése heterociklusos vagy karbociklusos arilcsoport. Ezek a vegyületek általában gyulladásgátlóként hasznosíthatók.

A 3 391 146 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a (B) általános képletű, gyulladásgátlóként hasznosítható vegyületeket hoztak nyilvánosságra, amely általános képletben X oxigén- vagy kénatomot, R_1 és R_2 többek között rövid szénláncú alkilcsoportot, R_3 , R_4 , R_5 és R_6 pedig egyebek mellett alkoxi-, alkil-tio- vagy fenilcsoportot jelent.

Számos leukotrién B_4 antagonistá hatású vegyületről tudunk az irodalomból, és ezek között vannak olyanok is, amelyek a leukotriének kémiai szerkezetét utánozzák, így például a Sumitomo által kifejlesztett SM 9064, az UpJohn U-75360 és U 75302 jelű vegyülete, valamint a Ciba-Geigy kutatási programjából származó CGS 23113. Több más vegyület, amelyek némelyike monociklusos gyűrűszerkezetet foglal magában, az EP 276064, az EP 276065 és az EP 292977 számú európai szabadalmi leírásokból vált ismertté, ezeknek LTD_4 és LTB_4 antagonistá hatást egya-

ránt tulajdonítanak.

A következőkben olyan publikációkról számolunk be, amelyekben a találmány szerinti vegyületekkel közelebbi rokonságban álló hatóanyagokat írnak le, mindazonáltal ezek a szóban forgó vegyületek vagy kívül esnek a találmány oltalmi körén, vagy korábban nyilvánosságra hozták ugyan azokat, de nem ismerték fel azt a lehetőséget, hogy az itt tárgyalt célokra hasznosíthatók.

Az EP 0090353 számú közrebocsátási iratban olyan 2-piridon-származékokat ismertetnek, amelyek 2-3 atomos oldalláncon észtercsoportot hordoznak, és 6-helyzetben 2- vagy 3-tienil-csoporttal szubsztituáltak. Ezek a vegyületek antiflogisztikumok, vagyis gyulladáscsökkentők.

Az EP 0210084 számú közrebocsátási iratban közöltek szerint bizonyos diszubsztituált, biciklusos aril- vagy N-heteroaril-amidok anxiolitikus hatást mutatnak.

A JP Kokai Tokkyo Koho JP 82 58,666 számú közrebocsátási iratban piridin- és pirimidinszármazékokat ismertetnek, amelyek karboxi-alkil-tio-oldalláncot viselnek és fekélygátlók.

A PCT WO89/11279 számú nemzetközi közzétételi iratból váltak ismertté a nukleinsavakkal kölcsönhatásra lépő, nem kondenzált, heteropoliciklusos vegyületek, amelyek gátolják a transzlációt, és képesek a vírusok - például a HIV - replikációs folyamatába beavatkozni.

Az elmondottakkal szemben, amint azt a bevezetőben már említettük, a találmány egy olyan új vegyületcsaládra vonatkozik, amelynek tagjai mono- vagy biciklusos gyűrűt magában foglaló,

biszaril- és/vagy biszheteroaril-származékoknak tekinthetők, és szelektív LTB₄ antagonistá hatást mutatnak.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására. Az (I) általános képletben, valamint a szubsztituensek leírására szolgáló általános képletekben

m értéke 1-8, n értéke 0-8, és m + n értéke 2-8;

X jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvonal, kén- vagy oxigénatom, illetve -NR''-, -CR'R'-, -CR'=CR'-, -CO-NR''- vagy NR''-CO- általános képletű csoport;

Y jelentése kén- vagy oxigénatom, karbonil-, fenilén-, vagy naftilén-csoport, -NR''-, -CR'R'-, -CR'=CR'-, -CO-NR''-, -NR''-CO- vagy -CR'(OH)-, illetve (a) általános képletű csoport, ahol

Y₁ és Y₂ egymástól függetlenül nitrogénatomot vagy egy

R' szubsztituenst viselő szénatomot jelent;

p érték 1-3; és

e értéke 0 vagy 1, de 0, ha Y₁ nitrogénatomot jelent;

W és Z jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy egy R' szubsztituenst viselő szénatom, azzal a megszorítással, hogy ha mindkettő nitrogénatomot jelent, akkor n + m értéke 2-7;

R és R' jelentése egymástól függetlenül R₁- vagy R₁-(rövid-szénláncú alkil)- általános képletű csoport; vagy két vicinális R és/vagy R', illetve R' és R'' szimbólum együttesen -(CH₂)_y- általános képletű csoportot jelent, ahol y értéke 2-4, és így 4-, 5- vagy 6-tagú gyűrűt képez; illetve két geminális R és/vagy R' szimbólum együttesen vagy

egy $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_z-\text{CH}_2-$ általános képletű csoportot jelent, ahol z értéke 0-4, és így spirovegyület alakul ki, vagy $\text{R}_5-\text{CH}=\text{}$ általános képletű csoportot jelent, ahol R_5 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport; azonfelül

R'' jelentése lehet még hidrogénatom, illetve alkil- vagy aralkilcsoport;

R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, aralkoxil-, acil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, aralkil-amino-, acil-amino-, karboxil-, alkoxil-karbonil-, karamoil-, illetve mono- vagy dialkil-karamoil-csoport;

R_2 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül R_1 - vagy R_1 -(rövid szénláncú alkil)- általános képletű csoport, illetve 5-12 szénatomos, adott esetben szubsztituált, mono- vagy biciklusos aril- vagy heteroarilcsoport, amely gyűrűként 0-2, a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül választható heteroatomot foglalhat magában, feltéve, hogy az oxigén- és/vagy kénatomok egymáshoz képest szomszédostól eltérő helyzetűek, azzal a megkötéssel, hogy az R_2 , R_3 és R_4 szimbólumok legalább egyike az itt leírt aril- vagy heteroarilcsoport jelentésű;

továbbá R_2 és R_3 vagy R_3 és R_4 együttesen a gyűrűvel, amelyhez kapcsolódnak, adott esetben szubsztituált, kondenzált biciklusos, [5,6], [6,6] vagy [7,6] gyűrűrendszert képezhetnek, amely gyűrűként 0-2, a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül választható heteroaromat foglalt magában, feltéve, hogy az oxigén- és/vagy kénatomok egymáshoz ké-

pest szomszédostól eltérő helyzetűek;

- R_4 jelentése azonfelül egy $R_3-(CH_2)_t-X_1-$ általános képletű csoport is lehet, ahol X_1 oxigén- vagy kénatomot, karbonylcsoportot, illetve $-NR''-$ vagy $-CR'R'-$ általános képletű csoportot jelent, t értéke pedig 1-4, feltéve, hogy R_3 jelentése a tárgyalt mono- vagy biciklusos aromás gyűrűnek vagy gyűrűrendszernek felel meg;
- Q jelentése cianocsoport, tetrazolil-, illetve alkil-, karboxi-alkil- vagy (alkoxi-karbonil)-alkil-csoporttal szubsztituált tetrazolilcsoport, vagy az $R_6-O-CO-$, $MO-CO-$, R_7R_7N-CO- , $R_6-SO_2-NH-CO-$ és (b) általános képletű csoportok valamelyike, ahol
- R_6 hidrogénatomot, alkil- vagy aralkilcsoportot;
- M sókötésben lévő fémiont vagy ammóniumiont; és
- R_7 hidrogénatomot, alkil-, aralkil- vagy cikloalkilcsoportot jelenthet, illetve két R_7 együttes jelentése 3-6 tagból álló gyűrű is lehet, de R_7 jelentése mindenképpen hidrogénatom, ha R_2 és R_3 vagy R_3 és R_4 együttesen egy kondenzált gyűrűt képez.

A fentiekben használt meghatározásokat - és ez a leírás teljes terjedelmére vonatkozik, hacsak az adott helyen eltérő utalás nem található - a következőképpen értelmezzük:

A biciklusos arilcsoport, illetve a gyűrűrendszer, amelyből a csoport származtatható, itt két kondenzált, részlegesen vagy teljesen telítetlen karbociklusos és/vagy heterociklusos gyűrűből álló társulásnak felel meg, azonban elsősorban a 6,6, 6,5 és 6,7 aromás gyűrűrendszereket, vagyis naftalint, kinazolint, benzaze-

pint, kinolint, izokinolint és purint értünk e meghatározás alatt.

A monociklusos arilcsoport, illetve a gyűrű amelyből a csoport származtatható, részlegesen vagy teljesen telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos vegyületet, előnyösen benzolt, tiofént, piridint furánt vagy pirimidint jelenthet. Lényegében ugyanezt értjük alatta, ha az arilcsoport kifejezést használjuk, vagyis egy részlegesen vagy teljesen telítetlen, karbociklusos vagy heterociklusos vegyületből származtatható csoport.

Az alkilcsoport - akár önmagában, akár más szubsztituensek részeként - telített, alifás, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogénekből származtatható csoport lehet itt a leírásban. Ha a rövid szénláncú alkilcsoport kifejezést használjuk, akkor ez arra utal, hogy az 1-6 szénatomos alkilcsoportokat tartjuk előnyösnek. Példaként említhetjük többek között a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil- és hexilcsoportot.

Az alkoxics csoport kifejezés mindig oxigénatomon keresztül kapcsolódó rövid szénláncú alkilcsoportra vonatkozik.

Az alkenilcsoport meghatározás alatt olyan egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogénekből származtatható csoportokat értünk, amelyek a lánc legalább egy pontján telítetlenek. Előnyösek a 2-6 szénatomos alkenilcsoportok, például a vinil-, az allil-, az etinil- és az izopropenilcsoport.

Az aril-oxi-csoport itt mindenekelőtt fenoxics csoport értelemben szerepel.

Aralkilcsoportként nevezzük meg az arilcsoporttal szubsz-

tituált alkilcsoportokat, előnyös aralkilcsoportok a benzil- és a fenetilcsoport.

A halogénatom meghatározás alatt általában - mivel ezeket tartjuk előnyösnek - klór-, bróm- vagy fluoratomot értünk; a halogén-alkil-csoportok közül a trifluor-metil-csoportot részesítjük előnyben.

Pontosabb meghatározást adva, és egyben kiemelve a jelentősebbeket, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket az alábbi, a) - h) pontokban összeállított csoportosítás szerint jellemezhetjük:

a) A képletben m értéke 1, és n értéke 1-7;

X jelentése kén- vagy oxigénatom;

Y jelentése oxigénatom vagy metilén-csoport;

Z jelentése nitrogénatom;

W jelentése egy R' szubsztituens viselő szénatom;

R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-csoport;

R₂ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy arilcsoport, de egyikük mindenképpen arilcsoportot, pontosabban fenil-, tienil- vagy furilcsoportot jelent, amelyek mono- vagy diszubsztituáltak lehetnek, és a szubsztituenseket egymástól függetlenül az alábbiak közül választhatjuk: halogénatom, alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- és dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, vagy az R₂ szimbólummal együtte-

sen egy kondenzált benzolgyűrűt jelent, amely viszont halogénatommal, illetve alkil- vagy alkoxicsoporttal szubsztituált lehet; és

Q jelentése tetrazolilcsoport, nátriumsó formában lévő karboxicsoport, illetve $R_6-O-CO-$ vagy R_7R_7N-CO- általános képletű csoport, ahol R_6 hidrogénatomot vagy alkilcsoportot R_7 hidrogénatomot jelent.

b) A képletben m értéke 2-7, és n értéke 0;

X jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvonal;

Y jelentése kén- vagy oxigénatom;

W és Z jelentése nitrogénatom;

R jelentése hidrogénatom;

R' jelentése - bármelyiké, a többitől függetlenül - hidrogénatom, illetve egy $R_1-(CH_2)_x-$ általános képletű csoport, ahol x értéke 0-2, R_1 pedig hidrogén- vagy halogénatomot, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoportot jelent;

R_2 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy a fenil-, tienil- és furilcsoportok közül választható arilcsoport adott esetben egymástól függetlenül halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, hidroxil-, acetoxi-, benzoil-, -oxi-, metilén-dioxi-, etilén-dioxi-, amino-metoxi-, amino-vinil-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetyl-amino-, ureido-, (trifluor-acetyl)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével mono- vagy diszubsztituált; illetve az imidazolil-, thiazolil- vagy piridilcsoportok közül valamelyik arilcsoport, amelyek 1 vagy 2 szubsztituenst viselhetnek egymástól füg-

getlenül, halogénatom, valamint alkil-, alkoxi-, hidrox-, acetoxi-, benzoil-oxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- és dialkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetyl)-amino- és benzoil-amino-csoport közül választva azokat; azzal a megkötéssel azonban, hogy R_2 , R_3 és R_4 legalább egyike az itt megadott arilcsoportok valamelyikét jelenti;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, illetve együttesen az R_2 szimbólummal jelenthet egy kondenzált, adott esetben halogénatommal valamint alkil- vagy alkoxicssoporttal szubsztituált benzolgyűrűt is;

és

Q jelentése tetrazolilcsoport, nátriumsó formában lévő karboxicssoport, illetve $R_6-O-CO-$ vagy R_7R_7N-CO- általános képletű csoport, ahol R_6 hidrogénatomot vagy alkilcsoportot R_7 hidrogénatomot jelenthet.

c) A képletben m értéke 2-7, és n értéke 0;

X jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvonal;

Y jelentése kén- vagy oxigénatom;

Z jelentése nitrogénatom;

W jelentése egy R' szubsztituenst viselő szénatom;

R jelentése hidrogénatom;

R' jelentése - bármelyiké, függetlenül a többi R' jelentésétől - hidrogénatom vagy egy $R_1-(CH_2)_x-$ általános képletű csoport, ahol x értéke 0-2, R_1 pedig hidrogén- vagy halogénatomot, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoportot jelent;

R_2 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy a fenil-, tienil- és furilcsoportok közül választható arilcsoportok valamelyike, megengedve, hogy ezek adott esetben halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, hidroxi-, acetoxi-, benzoil-oxi-, metilén-dioxi-, etilén-dioxi-, amino-etil-, amino-metoxi-, amino-vinil-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetyl-amino-, ureido-, (trifluor-acetyl)-amino-, vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével, egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituáltak, illetve imidazolil-, tiazolil- vagy piridilcsoport, amelyek 1 vagy 2 egymástól függetlenül választható szubsztituent viselhetnek az alábbiak közül: halogénatom, alkil-, alkoxi-, hidroxi-, acetoxi-, benzoil-oxi-, halogén-alkil- alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetyl)-amino- vagy benzoil-amino-csoport; azzal a kikötéssel élve azonban, hogy R_2 , R_3 és R_4 legalább egyike egy, az itt leírtaknak megfelelő arilcsoportot jelent, illetve, ha közülök több jelent ilyen arilcsoportot, akkor azok egymáshoz képest orto-helyzetűek; és

Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában lévő karboxicssoport, illetve R_6 -O-CO- vagy R_7R_7N -CO- általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport.

d) A képletben m értéke 2-7 és n értéke 0;

X jelentése kén- vagy oxigénatom;

Y jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvonal;

- Z jelentése nitrogénatom;
- W jelentése egy R' szubsztituenst viselő szénatom;
- R jelentése hidrogénatom;
- R' jelentése - bármelyiké, függetlenül a többi R' jelentésétől
- hidrogénatom vagy egy $R_1-(CH_2)_x$ - általános képletű csoport, ahol x értéke 0-2, R_1 pedig hidrogén- vagy halogénatom, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoport;
- R_2 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, az R' szimbólumnak megfelelő általános képletű csoport, vagy a fenil-, tienil- és furilcsoport közül választható arilcsoport, amely arilcsoport adott esetben halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituált; azzal a megkötéssel azonban, hogy az R_2 , R_3 , és R_4 szimbólumok közül legalább az egyik az itt adott meghatározás szerinti arilcsoport jelentésű; és
- Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában levő karboxicssoport, illetve $R_6-O-CO-$ vagy $R_7R_7-N-CO-$ általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent.
- e) A képletben n értéke 0-4, m értéke 1-5, és n + m értéke 2-6;
- X jelentése kén- vagy oxigénatom, illetve $-CR'=CR'-$ vagy $CHR'-O-$ általános képletű csoport;
- Y jelentése feniléncsoport vagy egy (a) általános képletű hete-

rociklusos csoport, ahol Y_1 és Y_2 egymástól függetlenül nitrogénatomot vagy egy R' szubsztituenst viselő szénatomot jelent, és p értéke 1-3;

Z jelentése nitrogénatom;

W jelentése egy R' szubsztituenst viselő szénatom;

R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy $R_1-(CH_2)_x$ általános képletű csoport, ahol x értéke 0-2, R_1 pedig hidrogén- vagy halogénatomot, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoportot jelent;

R_2 jelentése hidrogénatom, cikloalkilcsoport, illetve a fenil-, tienil- és furilcsoportok közül választható arilcsoportok valamelyike, amely arilcsoport adott esetben halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- és dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- és benzoil-amino-csoportok bármelyikével egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituált;

R_3 jelentése hidrogénatom;

R_4 jelentése hidrogénatom, illetve egymástól függetlenül halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, -nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- és benzoil-amino-csoport bármelyikével mono- vagy diszubsztituált fenil-, tienil- vagy furilcsoport; azzal a megkötéssel, hogy R_2 és R_4 legalább egyike mindenképpen az adott meghatározás szerinti arilcsoportok valamelyikét jelenti; és

Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában lévő

karboxicsoport, illetve $R_6-O-CO-$ vagy R_7R_7N-CO- általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport.

f) A képletben m értéke 1-4, és n értéke 1-5;

- X jelentése kén- vagy oxigénatom;
- Y jelentése karbonilcsoport, illetve $-CO-NR''-$, $-NR''-CO-$ vagy $-CR'(OH)-$ általános képletű csoport;
- Z jelentése nitrogénatom;
- W jelentése egy R' szubsztituenst viselő szénatom;
- R jelentése hidrogénatom;
- R' jelentése - bármelyiké, függetlenül a többi R' jelentésétől - hidrogénatom vagy egy $R_1-(CH_2)_x-$ általános képletű csoport, ahol x értéke 0-2, R_1 pedig hidrogén- vagy halogénatomot, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoportot jelent;
- R'' jelentése hidrogénatom, illetve alkil- vagy aralkilcsoport;
- R_2 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy cikloalkilcsoport, illetve adott esetben egymástól függetlenül halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- és dialkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével mono- vagy diszubsztituált fenil-, tienil- vagy furilcsoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom;
- R_4 jelentése hidrogénatom vagy a fenil-, tienil- és furilcsoportok valamelyike, amelyek 1 vagy 2, az alábbiak közül választható szubsztituenst viselhetnek: halogénatom, alkil-,

alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoport; azzal a megkötéssel azonban, hogy az R_2 és R_4 szimbólumok legalább egyike az adott meghatározás szerinti arilcsoportok valamelyikét jelenti; és

- Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában levő karboxicssoport, illetve R_6 -O-CO- vagy R_7R_7N -CO- általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent.
- g) A képletben $m + n$ értéke 2-7;
- X jelentése kén- vagy oxigénatom, illetve -CR'R'- vagy -CR'=CR'- általános képletű csoport;
- Y jelentése -CR'R'- általános képletű csoport;
- Z és W jelentése egyaránt egy R' szubsztituens viselő szénatom;
- R jelentése - bármelyiké, a többi R jelentésétől függetlenül - hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- R' jelentése - bármelyiké, függetlenül a többi R' jelentéséről - hidrogén- vagy halogénatom, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoport;
- R_2 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy cikloalkilcsoport, illetve adott esetben egymástól függetlenül halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével mono- vagy diszubsztituált fenil-, tienil- vagy furilcsoport;

- R_3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- R_2 és R_3 azonfelül együttesen jelenthet egy kondenzált benzolgyűrűt, amely helyettesítőként egy, az R_1 jelentésének megfelelő, adott esetben szubsztituált, mono- vagy biciklusos arilcsoportot és/vagy halogénatomot, valamint alkil-, alkoxi- vagy aralkoxicssoportot viselhet;
- R_4 jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport, amelyet a fenil-, tienil- és furilcsoportok közül választhatunk, és amely adott esetben halogén-atommal, illetve az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- és dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituált; azzal a megkötéssel azonban, hogy R_2 és R_4 legalább egyike a fenti meghatározás szerinti arilcsoport jelentésű; és
- Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában levő karboxicssoport, illetve $R_6-O-CO-$ vagy R_7R_7N-CO- általános képletű csoport, ahol R_6 hidrogénatomot vagy alkilcsoportot, R_7 hidrogénatomot jelent.
- h) A képletben $m + n$ értéke 2-7;
- X jelentése kén- vagy oxigénatom, illetve $-CR'R'-$ vagy $-CR'=CR'$ általános képletű csoport;
- Y jelentése $-CR'R'-$ általános képletű csoport;
- Z jelentése nitrogénatom vagy egy R' szubsztituenst viselő szénatom;
- W jelentése egy R' szubsztituenst viselő szénatom;
- R jelentése hidrogénatom;

- R' jelentése - bármelyiké, a többi R' jelentéséről függetlenül - hidrogén- vagy halogénatom, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoport;
- R'' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- R₂ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil- vagy cikloalkilcsoport, illetve a fenil-, tienil- vagy furilcsoport közül választható arilcsoport, amely arilcsoport adott esetben halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituált;
- R₃ jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport, amely arilcsoportot a fenil-, tienil- és furilcsoport közül választhatjuk, és amely adott esetben egymástól függetlenül halogénatommal vagy alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoporttal mono- vagy diszubsztituált; azzal a megkötéssel azonban, hogy R₂ és R₃ legalább egyike a fenti meghatározás szerinti arilcsoportok valamelyikét jelenti;
- R₄ jelentése R₃-(CH₂)_q-X₁- általános képletű csoport, ahol X₁ oxigénatomot, karbonilcsoportot, illetve -NR''- vagy -CR'R'- általános képletű csoportot jelenthet, és q értéke 1-4; és
- Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában levő

karboxicsoport, illetve $R_6-O-CO-$ vagy R_7R_7N-CO- általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek szerkezetét illetően egyik alapvető elemnek tekintjük, hogy az (I) általános képletben feltüntetett gyűrűhöz legalább még egy arilcsoport kapcsolódik. Ez a kapcsolat létrejöhet az (I) általános képletből közvetlenül kiolvasható módon, amikor is az R_2 , R_3 és R_4 szimbólumok közül legalább egyik a szóban forgó arilcsoportot jelenti, illetve abban az esetben, amikor R_2 és R_3 vagy R_3 és R_4 együttesen egy kondenzált gyűrűt jelent, akkor ez a második arilcsoport - amely egyébként adott esetben halogénatommal, valamint alkil-, alkoxi-, hidroxil-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, merkaptó-, alkil-tio-, nitro- amino-, mono- vagy dialkil-amino-, cikloalkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetyl)-amino-, benzoyl-amino-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, aralkoxi-karbonil-, karbamoil-, mono- vagy dialkil-karbamoil- vagy aril-karbamoil-csoporttal szubsztituált - ehhez a kondenzált gyűrűhöz is kapcsolódhat.

A második arilcsoport kapcsolódási pontjaként a gyűrűn a másik végén karboxicsoportot vagy abból származtatható csoportot viselő lánchoz viszonyított meta-helyzetet tartjuk előnyösnek.

A leginkább előnyösnek tartott - a másik végén karboxicsoportot vagy annak megfelelő funkciós csoportot hordozó - láncok szerkezete az alábbi általános képletekkel írható le:

$Q-CR'R'-(CH_2)_{m+n}-$, ahol $m + n$ értéke 3-7;

$Q-CR'R'-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-$, ahol $m + n$ értéke 1-5;

$Q-CR'R'-(CH_2)_{m+n}-O-$, ahol $m + n$ értéke 3-7; és
 $Q-CR'R'-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-O-$, ahol $m + n$ értéke 1-5;
 amely általános képletekben R' jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, Q jelentése tetrazolilcsoport, $R_6-O-CO-$ általános képletű csoport, ahol R_6 hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelenthet, $MO-CO-$ általános képletű csoport, ahol M alkálifém-iont jelent, vagy R_7R_7N-CO- általános képletű csoport, ahol R_7 hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent, illetve a két R_7 szimbólum együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú, nitrogénatomot magában foglaló gyűrűt képez.

Az aromás vagy heteroaromás mono-, illetve biciklushoz kapcsolódó, a molekula szerkezetét alapvetően meghatározó két szubsztituensén kívül gyakorta kívánatos egy harmadik jelenléte is. Ez a bizonyos harmadik, amely lehet azonos, illetve más, mint az eddigi, a molekulában már jelen lévő szubsztituensek, előnyösen ugyanabból a körből való, mint az eddig második arilcsoportként aposztrofált szubsztituens. E tekintetben is igaz, hogy lehet azonos ez a bizonyos harmadik szubsztituens a már a molekulában található arilcsoporttal, és különbözhet is attól, de mindenképpen előnyös, ha meta-helyzetű a karboxicsoportot viselő lánchoz képest. Abban az esetben, ha Z és/vagy W jelentése az (I) általános képletben nitrogénatom, azt tartjuk előnyösnek, ha R_2 és R_4 helyén egyaránt egy úgynevezett második arilcsoport áll.

Rátérve az (I) általános képlet szerkezetét alapvetően meghatározó, az aromás vagy heteroaromás mono-, illetve biciklushoz kapcsolódó két szubsztituensre, azt mondhatjuk, hogy legfonto-

sabb e tekintetben a második arilcsoportnak nevezett, adott esetben szubsztituált, mono- vagy biciklusos aril- vagy heteroarilcsoport. A molekulaszervezet másik meghatározó részének tartott, a láncvégen karboxicsoportot vagy annak valamely származékát hordozó csoport a (c) általános képlettel írható le, amely képletben az X, Y, Q, R és R' szimbólumok jelentése, illetve $m + n$ értéke azonos az előzőekben megadottakkal.

A találmány szerinti vegyületeket általában ismert kiindulási anyagokból vagy könnyen hozzáférhető köztitermékekből, a szintetikus szerves kémia eszköztárához tartozó eljárásokkal állíthatjuk elő. Általánosságban ezeket az eljárásokat a következőkben tárgyaljuk.

Mivel a találmány szerinti vegyületek szerkezetét alapvetően az határozza meg, hogy egy gyűrűhöz vagy gyűrűrendszerhez két szubsztituens kapcsolódik, ezeknek a szubsztituenseknek a beépítési stratégiáját elsősorban magának az adott csoportnak a jellege, illetve kémiai viselkedése, vagy az ilyen vegyületek előállításához szükséges reakciókörülmények határozzák meg. Természetesen annak megítélése, hogy a molekulában már megtalálható csoportokat egy másik szubsztituens beépítése céljából szükséges reakció miként érinti, a kémiában jártas, képzett szakember feladata. Magától értetődően tekintettel kell lenni továbbá a szóban forgó biciklusos rendszerre is.

A találmány szerinti vegyületek szintézisének egyik kézenfekvő útja a molekula reaktív X vagy Y csoportjait érintő kondenzációs reakcióban keresztül vezet. Itt teljesen általánosan érintjük ezt a kérdést, és csak az alapvető megfontolásokat

ismertetjük, amelyek a megfelelően szubsztituált molekula felépítéséhez szükségesek, mivel a lehetséges szubsztituensek, pontosabban a molekulában már megtalálható és a beépítendő szubsztituensek, valamint a mono- vagy biciklusos rendszer kémiai tulajdonságai már eleve megszabják az alkalmazandó kémiai eljárásokat, és az általános elvek adaptálása ezekhez a szakember köteles tudását nem haladja meg.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket tehát, amelyek képletében X vagy Y jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve -NR'- általános képletű csoport, az [A], [B], [C] és [D] reakcióvázlatokon bemutatott szintézisutakat követve állíthatjuk elő.

Ha X vagy Y jelentése az (I) általános képletben oxigén- vagy kénatom, akkor úgy járhatunk el, hogy a megfelelő aromás vagy heteroaromás alkoholt vagy tiolt egy (IIIa) vagy (IIIb) általános képletű vegyülettel - a képletekben Q jelentése előnyösen cianocsoport, észtercsoport vagy tetrazolilcsoport, és L valamilyen kilépő csoportot, például halogénatomot, előnyösen brómatomot, illetve tozil-oxi- vagy mezil-oxi-csoportot jelent - reagáltatjuk. A reagáltatást rendszerint az alkoholok vagy tiolok deprotolásához megfelelő, és ilyen célra általánosan alkalmazott bázis, elsősorban alkálifém-alkoholátok, alkálifém-hidridek vagy -karbonátok, például kálium-(terc-butilát), nátrium-etilát, nátrium-hidrid, nátrium-hidroxid, trietil-amin, ezüst karbonát, kálium-karbonát, nátrium-karbonát, N,N-diizopropil-etil-amin vagy metil-magnézium-halogenidek jelenlétében, valamilyen szerves oldószerben,

így alkoholokban, például etanolban, izopropil-alkoholban és más hasonlóknak, aromás szénhidrogénekben, például toluolban, valamint egyéb oldószerekben, például N,N-dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban, célszerűen 30°C feletti hőmérsékleten végezzük. A reakcióidő 30 perc és 96 óra között lehet, a molekulában jelen lévő szubsztituensektől függően. Általában akkor járunk el megfelelően, ha olyan oldószert használunk, amely mindkét reaktánst oldja, de mindkettővel szemben közömbös, egyikkel sem lép reakcióba. Az alkalmas oldószerek körébe soroljuk, anélkül azonban, hogy ezekre korlátoznánk, a dietil-étert, a tetrahidrofuránt, az N,N-dimetil-formamidot, a dimetil-szulfoxidot, a dioxánt és más efféleket.

Könnyen belátható, hogy ha az R_1 , R_2 , R_3 és R_4 szimbólumoknak megfelelő szubsztituensek aminocsoportot hordoznak, vagy olyan (I) általános képletű vegyület található a reakcióelegyben, amelynek képletében Q jelentése 5-tetrazolilcsoport, akkor az aminocsoportot vagy az azzal azonos módon viselkedő funkciós csoportokat meg kell védenünk. Az ilyen csoportok megvédésére bármely eljárás alkalmas lehet, amely a molekula többi részében nem hoz létre változást. Ilyen eljárásokat, amelyek alkalmazásának eredményeképpen egy molekula aminocsoportjainak a védelmét biztosíthatjuk, és a védőcsoport bevitele vagy eltávolítása úgy történik, hogy az a molekula többi részét nem érinti, a szakirodalomból többet is ismerünk, és ezek bármelyike alkalmas lehet a mi esetünkben is. Bővebben erről a kérdésről T.W. Grren: "Protective

Groups in Organic Synthesis" [A. Willey-Interscience Publication (1981)], valamint Mc Omie; "Protective Groups in Organic Chemistry" címmel megjelent munkáiból tudhatunk meg, mindazonáltal példaképpen megemlítünk néhány alkalmasnak látszó védőcsoportot a rendelkezésre álló választékból. Megfelelő védőcsoportok lehetnek tehát a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, allil-oxi-karbonil- és vinil-oxi-karbonilcsoport, a benzil-oxi-karbonil-csoport és ennek szubsztituált származékai, továbbá a (triklór-etoxi)-karbonil-, formil-, acetil-, triklór-acetil-, trifluor-acetil-, klór-acetil-, tritil-, benzhidril-, benzil- és allil-csoport.

Azokban az esetekben, amikor a képletben X alkilcsoportot jelent, a vegyület előállítására leginkább a Friedel-Crafts-alkilezés vagy a Wittig-reakció - a termék redukciójával folytatva a szintézist - látszik megfelelőnek.

Az (I) általános képletű vegyületek közül azokat, amelyek képletében X és/vagy Y jelentése $-CR'=CR'-$ általános képletű csoport, úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő aldehidet vagy ketont a megfelelő Wittig-reagenssel vagy a (IV), illetve (IVa) általános képletű, úgynevezett módosított Wittig-reagensek - a képletekben Q jelentése cianocsoport vagy alkoxi-karbonil-csoport - valamelyikével reagáltatjuk.

A Wittig-reakcióról és módosított Wittig-reakcióról, a kettős kötés beépülése révén keletkező cisz-transz izomerek arányának befolyásolásáról, vagy azok átizomerizálásáról részletes elemzést találunk a szakirodalomban [A. Maercher; Organic

Reactions 14, 270 (1965)].

A közbenső termékként szolgáló aldehideket a szokásos módon, például a megfelelő karbonsavból egy alkil-lítium reagenssel, vagy a megfelelő alkoholból oxidációval állíthatjuk elő. Egy további lehetőségként említhetjük a Friedel-Crafts-acilezést - itt elsősorban a foszfor-triklorid-oxid és N,N-dimetil-formamid reagáltatásánál lejátszódó formilezésre gondolunk - is az aldehidek előállítására.

Ha az előállítandó vegyület képletében X és/vagy Y jelentése $-NR''-CO-$ vagy $-CO-NR''-$ általános képletű csoport, akkor egy sav vagy savhalogenid és a megfelelő aril-amin reakciója vezethet a kívánt eredményre.

Azoknak a vegyületeknek az esetében, ahol a képletben Q karboxicsoportot jelent, általában úgy járunk el, hogy a kondenzációs reakciót a megfelelő észterrel hajtjuk végre, majd a terméket a kívánt savvá alakítjuk át. Az észterhidrolízist a szokásos módszerekkel, például valamilyen bázisos közegben, rendszerint alkáliák, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében, alkoholos vagy vizes alkoholos oldatban, például etanol és víz vagy metanol és víz elegyében, 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük. Történhet a hidrolízis azonfelül kollidinben, lítium-halogenid jelenlétében, célszerűen inert atmoszférában, a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten.

Ha az előállítani szándékolt vegyület képletében Q jelentése alkoxi-karbonil-csoport, akkor a kapott savat alakíthatjuk át észterré. Az átalakítást általában bázisos közegben, például

alkálifém-alkoholátok, alkálifém-hidridek vagy -karbonátok jelenlétében, valamilyen szerves oldószerben, így alkoholokban, például etanolban vagy izopropil-alkoholban, aromás szénhidrogénekben, például toluolban, valamint más oldószerekben, például N,N-dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban, 50 és 120 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A nitrilek átalakítását a megfelelő savvá savas vagy lúgos hidrolízissel egyaránt végezhetjük. Történhet a hidrolízis például kénsavval, vizes közegben visszafolyató hűtő alatt forralva a reakcióelegyet, de kivitelezhetjük a reakció kálium-hidroxiddal is, vizes vagy vizes alkoholos közegben, a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten.

A cianocsoportot átalakíthatjuk 5-tetrazolil-csoporttá is, éspedig oly módon, hogy a megfelelő nitrilt valamilyen alkálifém-aziddal, például nátrium-aziddal reagáltatjuk. A reagáltatást ammónium-klorid jelenlétében, alkalmas szerves oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban vagy N,N-dimetil-acetamidban, 80 és 150 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A nitrilekből állíthatjuk elő a megfelelő savamidokat is, a cianocsoport részleges hidrolízisével, amelyet savas közegben, például hangyasav/sósav elegyben, hozzávetőlegesen 20 °C-on kivitelezve a reakciót, végezhetünk.

A megfelelő nitril átalakítását tetrazolszármazékká valamilyen alkálifém-aziddal, például nátrium-aziddal, a szintézis különböző fázisaiban végezhetjük, amint már említettük, ammónium-klorid jelenlétében, alkalmas oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban vagy N,N-dimetil-acetamidban, 80 és 150 °C közötti

hőmérsékleten kivitelezve a reakciót. Ugyancsak tetrazolszármazékot kapunk, ha a reagáltatást hidrogén-aziddal végezzük, amelyet *in situ* állíthatunk elő a reakcióelegyben nátrium-azid-ból és valamilyen savból.

Az (I) általános képletű vegyületek különböző szubsztituensei - ez alatt az R_1 meghatározásaként megadott szubsztituenseket, az R_1 , R_2 vagy R_3 szimbólumokkal jelölt aromás vagy heteroaromás csoportok gyűrű-szubsztituenseit, valamint az R_2 és R_3 vagy R_3 és R_4 együttes jelentésének megfelelően létrejött kondenzált gyűrű szubsztituenseit értjük - jelen lehetnek a kiindulási vegyületekben, de beépíthetjük azokat ismert szubsztitúciós vagy kondenzációs reakciók révén a szintézis különböző fázisaiban a köztitermékekbe, sőt a végtermékbe is. Ha a szóban forgó szubsztituens valamilyen reakcióképes csoport, akkor azt a reagáltatás időtartamára a szintetikus szerves kémia jól ismert technikai megoldásainak valamelyikével védenünk kell. Számos, az irodalomban részletesen tárgyalt védőcsoport a mi esetünkben is alkalmazható, ezekről sok példával illusztrált áttekintést találhatunk például T.W. Green: "Protective Groups in Organic Synthesis" [John Wiley and Sons, 1981] című művében.

A funkciós csoportok kialakítására példaként említhetjük, hogy nitrálással nitrocsoportot vihetünk be a molekulába, amelyet azután más csoporttá, például redukcióval aminocsoporttá alakíthatunk át, ezt viszont diazotálhatjuk, és a diazocsoportot lecserélhetjük halogénatomra. Az acilcsoport bevitele a molekulába Friedel-Crafts-acilezéssel történhet, majd az acilcsoportot különböző eljárásokkal - ilyen például a Kizsnyer-Wolff-re-

dukció vagy a Clemmensen-redukció - alkilcsoporttá alakíthatjuk. Az aminocsoportot mono- vagy dialkil-amino-csoporttá alkilezhetjük, a merkaptó- és hidroxicsoportokat pedig ha alkilezzük, a megfelelő étert vagy tioétert kapjuk. A primér alkoholok a szakirodalomból ismert számos eljárás valamelyikével karbonsavaká vagy aldehidekké oxidálhatók, és hasonlóképpen, szekunder alkoholok oxidációjával ketonokhoz juthatunk. Leszögezhetjük tehát, hogy a molekula szubsztitúciójához vagy átalakításához számos eljárás áll rendelkezésre, amelyek a szubsztituensek jelentős variációját teszik lehetővé, akár a kiindulási vagy közti-termékeket, akár a végterméket vetjük alá ilyen reakcióknak.

Közelebbről is megvizsgálva legalább egyet az említett lehetőségek közül, ha például egy olyan vegyületet kívánunk előállítani, amelynek képletében aminocsoport található, akkor úgy járhatunk el, hogy a megfelelő nitroszármazékot bármely olyan módszerrel redukáljuk, amely a molekula többi részét nem érinti. Előnyös kiviteli módja például a fenti átalakításnak, ha ón(II)-kloriddal, valamilyen szerves oldószerben, így alkoholokban, például etanolban, a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten végezzük a redukciót.

A találmány szerint azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében mono- vagy dialkil-amino-, illetve benzoil-amino- vagy (trifluor-acetil)-amino-csoport található, a megfelelő aminoszármazékból önmagában ismert alkilezési vagy acilezési eljárásokkal, amelyek azonban a molekula többi részét nem érintik, állíthatjuk elő. Az alkilezés történhet olyan módon is, hogy először etil-ortoformiáttal vagy a megfelelő kar-

bonilvegyülettel reagáltatjuk az amint savas vagy semleges közegben, majd a kapott köztiterméket redukáljuk, például nátrium-[tetrahydrido-borát]-tal. Az acilezési reakciók különösen előnyösen kivitelezhetők valamilyen reaktív savszármazékkal, például savkloriddal, savanhidriddel, vegyes anhidriddel vagy reaktív észterrel, szerves oldószerben, így klórozott szénhidrogénekben, például metilén-dikloridban, kloroformban vagy etilén-dikloridban, továbbá savamid típusú oldószerekben, például N,N-dimetil-formamidban, vagy N,N-dimetil-acetamidban, valamilyen savmegkötő szer, elsősorban szerves tercier bázisok, például trietil-amin, (dimetil-amino)-piridin vagy N-metil-morfolin jelenlétében, -40 és +40 °C közötti hőmérsékleten. A reakciókörülmények változtatossága utal viszont, hogy végezhetjük a reagáltatást toluolban, a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten is.

A találmány szerinti eljárás kiindulási vegyületei vagy ismertek, vagy könnyen előállíthatók ismert, a szakirodalomban leírt eljárások alkalmazásával. Például a megfelelő hidroxiszármazékok foszfor/V/-szulfiddal reagáltatva állíthatjuk elő a tioalkoholokat, amelyek azután kiindulási vegyületei lehetnek az előzőekben tárgyalt kondenzációs reakciónak.

A heterociklusos alkohol típusú kiindulási vegyületeket előállíthatjuk egy (V) általános képletű α -telítetlen ketonból - a képletben R_2 és R_4 a korábban megadott jelentésűek -, ha azt egy N-(karbamoil-metil)-piridiniumsóval - ennek előállítását lásd O. Albrecht et. al.; Helv. Chim. Acta 24, 241E (1941) - reagáltatjuk valamilyen bázis, például nátrium-hidroxid jelenlétében, hozzávetőlegesen 20 °C-on, majd a terméket savval kezel-

jük.

Azokat a heterociklusos alkohol típusú kiindulási vegyületeket, amelyek képletében R_2 és R_3 együttesen vagy - adott esetben szubsztituált - kondenzált gyűrűt képez, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VII) általános képletű, szubsztituált ketosavamidot - a képletben R_4 jelentése azonos az előzőekben megadottakkal, a szubsztituensei pedig halogénatom illetve alkil- vagy alkoxicsoporthoz lehetnek - savval kezelünk. A reagáltatás történhet kénsavban, előnyösen vizes kénsavban, 100 °C körüli hőmérsékleten.

Ami a többi kiindulási vegyületet, például a nitrileket vagy az alkoholokat illeti, azokat a találmány szerinti vegyületekre leírt, analóg eljárásokkal állíthatjuk elő.

A találmány szerinti vegyületek tisztítását ismert fizikai módszerekkel, például kristályosítással, desztillációval vagy kromatográfiás eljárásokkal végezhetjük.

A találmány szerinti vegyületek között számos olyat találhatunk - például, amelyek képletében különböző jelentésű geminális R és R' csoportok fordulnak elő - amelyek legalább egy aszimmetriacentrumot foglalnak magukban. Más vegyületek, így például azok, amelyek képletében X és/vagy Y jelentése $-CR'=CR'-$ általános képletű csoport, cisz- és transz-izomerek formájában létezhetnek. Az ilyen típusú (I) általános képletű vegyületekről szólva el kell mondanuk, hogy ezek rendszerint előállíthatók racém elegyek vagy diasztereomer elegyek, illetve tiszta enantiomerek formájában. Vezethetjük úgy a szintézist, hogy izomerek elegye keletkezzék, majd a terméket általánosan ismert módszerekkel,

például kromatográfiás eljárásokkal vagy frakcionált kristályosítással választjuk szét izomerekre, és így bármely izomert megkaphatjuk, másrészt viszont sztereospecifikus eljárások alkalmazásával és/vagy a megfelelő kiindulási vegyületből szintetizálhatjuk a kívánt sztereoizomer köztiterméket, illetve végterméket.

A cisz- és transz-izomerek kromatográfiás módszerekkel történő elválasztását illetően W.K. Chan és munkatársai [J. Am. Chem. Soc. 96, 3642 (1974)] közleményére utalhatunk.

Nyilván nem szükséges bővebb magyarázat annak elfogadásához, hogy a találmány az (I) általános képletű vegyületek összes létező izomerjei mellett az izomerek különböző keverékeit is felfoeli. A találmány szerinti vegyületek, illetve szintézisük kiindulási anyagainak rezolválását ismert eljárásokkal végezhetjük. Ilyen eljárások részletes ismertetése helyett elégségesnek tartjuk megadni azokat az irodalmi lelőhelyeket, ahol ezeket megtalálhatjuk. Így például számos, a találmány szerinti vegyületek esetében is hasznosítható eljárást írnak le az "Optical Resolution for Chemical Compounds" [Optical Resolution Information Center, Manhattan College, Riverdale, New York] című négykötetes összefoglalóban, továbbá sok használható irodalmi utalás birtokában juthatunk Jean Jacques, Andre Collet és Samuel H. Wilen: "Enantiomers, Racemates and Resolutions" [John Wiley and Sons, New York, 1981] című munkájából. A vegyületek rezolválása lényegében a diasztereomerek eltérő fizikai tulajdonságain alapszik, ezért az első lépésben a racemátot diasztereomerek elegyévé alakítjuk oly módon, hogy hozzákötünk valamilyen egységes enenati-

omer szerkezetű csoportot vagy molekulát, aminek eredményeképpen azok frakcionált kristályosítással, desztillációval vagy kromatográfiás eljárásokkal szétválaszthatók lesznek.

A találmány szerinti vegyületek sokat képezhetnek, savakkal, ha bázisos aminocsoport vagy ilyen tulajdonságú csoport található a molekulában, illetve bázisokkal, ha savas karakterű a vegyület, vagyis karboxicsoport van jelen a képletben. Bármely só fontos lehet például az új vegyületek izolálása és/vagy tisztítása során, különösen jelentőséggel bírnak azonban a találmány szerinti vegyületek hasznosítása szempontjából a gyógyszerészeti-
leg elfogadható, akár bázisokkal, akár savakkal képzett sók.

Ha az (I) általános képletben Q jelentése karboxicsoport, akkor a találmány szerinti vegyületeket önmagában ismert módon fémsókká, illetve bázisos nitrogénatomot tartalmazó, úgynevezett aminbázisokkal addíciós sókká alakíthatjuk. Általában úgy állíthatjuk elő ezeket a sókat, hogy egy bázist, amelynek egyik komponense egy fémion, például alkálifém- vagy alkáliföldfémion, vagy ammóniát, illetve valamilyen amint alkalmas oldószerben összevegyítünk a megfelelő találmány szerinti vegyülettel, de eljárhatunk oly módon is, hogy a találmány szerinti vegyületet valamely szerves sav sójával csereakcióba visszük. A képződött só optimális esetben, ha a koncentrációt jól választottuk meg, kiválik az oldatból, és szűréssel, dekantálással vagy liofilizálással elkülöníthető.

A gyógyszerészeti-
leg elfogadható sók közül példaként említhetjük az alkálifémsókat, így a nátrium-, kálium- vagy lítium-sókat, az alkáliföldfémsókat, elsősorban a magnézium- és kalci-

umsókat, az ammóniumsókat, valamint az aminbázisokkal - a fontosabb közülük: (2-hidroxi-etil)-amin, bisz(2-hidroxi-etil)-amin, trietil-amin, trimetil-amin, metil-amin, propil-amin, diizopropil-amin, N,N-dimetil-(2-hidroxi-etil)-amin, benzil-amin, diciklohexil-amin, N-benzil-fenetil-amin, N,N'-dibenzil-etilén-diamin, difenilén-diamin, benzhidril-amin, kinin, kolin, arginin, lizin, leucin és dibenzil-amin - képzett sókat.

Az (I) általános képletű vegyületeket, ha a képletben amino- vagy alkil-amino-csoport található, savakkal addíciós sókká alakíthatjuk. A gyógyszerészetileg elfogadható savakkal képzett sók lehetnek szervetlen savak sói, például, hidroklorid, hidrobromid nitrát, szulfát vagy foszfát, valamint szerves savakkal képzett sók, ilyenek például a szukcinátok, fumarátok, tartarátok, acetátok, propionátok, maleátok, citrátok, metánszulfonátok és p-toluolszulfonátok, illetve az ilyen savak szubsztituált származékaival képzett sók.

A találmány szerinti vegyületek közül azok, amelyek képletében Q 5-tetrazolil-csoportot jelent, erős bázisokkal fémsókká alakíthatók. Ezeket a fémsókat úgy állíthatjuk elő, hogy alkalmas oldószerben a találmány szerinti vegyületet valamilyen erős bázissal reagáltatjuk. E vegyületek köréből gyógyszerészetileg elfogadható sóként elsősorban az alkálifémekkel képzett sókat, vagyis a nátrium-, kálium- és lítiumsókat említhetjük.

Az itt következő részben a találmány szerinti eljárást példákon mutatjuk be, ezek a példák azonban semmilyen módon nem jelenthetnek korlátozást, csupán a jobb megértést szolgálják.

A példákban megadott receptek kivitelezése során a nyomás alatt végzett kromatografálás esetében a nyomás hozzávetőlegesen 50 kPa; az oldatok bepárlása mindig vákuumban történik, ilyenkor a nyomás mintegy 3,3 kPa.

1. példa

4,6-Difenil-2-piridon

41,6 g benzilidén-acetonfenont és 34,4 g, O.Albrecht és munkatársai szerint [Helv. Chim. Acta 24, 241E (1941)] előállított 1-(karbamoil-metil)-piridinium-kloridot feloldunk 600 ml metanolban és szobahőmérsékleten hozzáadunk 200 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A kezdetben sárga oldat narancsszínűre változik, majd hamarosan sárga csapadék válik le. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 15 percig, azután 400 ml ecetsavat adunk hozzá, majd az így keletkezett zöld oldatot további 1 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Ezt követően az oldószert légköri nyomáson mintegy 4 óra alatt ledesztilláljuk, a szilárd maradékot felvesszük 500 ml desztillált vízben, majd újabb 1 órányi szobahőmérsékleten folytatott kevertetés után a szilárd anyagot kiszűrjük, háromszor 100 ml desztillált vízzel mossuk és vákuumban, 60°C-on megszáritjuk. Az így kapott fehéres, szilárd termék olvadáspontja: 209-212 °C.

2. példa

6-Fenil-4-(4-klór-fenil)-2-piridon

10 g 1-fenil-3-(4-klór-fenil)-2-propén-1-ont és 7,1 g 1-(karbamoil-metil)-piridinium-kloridot reagáltatunk az 1. példában megadott eljárást követve 150 ml metanolban, 40 ml

1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, valamint 80 ml ecetsavat adva az elegyhez. A nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, metilén-diklorid és metanol 95:5 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott sárgás szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, amelynek az olvadáspontja: 241-243 °C.

Az itt leírtak szerint eljárva, kiindulási anyagként 1-fenil-3-(4-klór-fenil)-2-propén-1-on helyett a következő vegyületeket használjuk:

1-fenil-3-(4-metoxi-fenil)-2-propén-1-on;
3-fenil-1-(4-metoxi-fenil)-2-propén-1-on;
3-fenil-1-[4-(trifluor-metil)-fenil]-2-propén-1-on;
1,3-bisz(4-klór-fenil)-2-propén-1-on;
3-fenil-1-(4-tolil)-2-propén-1-on;
1-(4-klór-fenil-3-(4-metoxi-fenil)-2-propén-1-on;
3-(4-klór-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-2-propén-1-on;
1-fenil-3-(2-fluor-fenil)-2-propén-1-on;
1-fenil-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-2-propén-1-on;
1-fenil-3-(3-metoxi-fenil)-2-propén-1-on;
1,3-bisz(4-metoxi-fenil)-2-propén-1-on;
1-fenil-3-(4-fluor-fenil)-2-propén-1-on;
3-fenil-1-(4-fluor-fenil)-2-propén-1-on;
3-fenil-1-(2-fluor-fenil)-2-propén-1-on;
3-fenil-1-(3-metoxi-fenil)-2-propén-1-on;
3-(3,4-diklór-fenil)-1-fenil)-2-propén-1-on;
1-fenil-3-(4-tolil)-2-propén-1-on;
1-fenil-3-(3-klór-fenil)-2-propén-1-on;

3-fenil-1-(2-klór-fenil)-2-propén-1-on;
1-fenil-3-(2-klór-fenil)-2-propén-1-on;
3-fenil-1-(3-fluor-fenil)-2-propén-1-on;
1-fenil-3-(3-fluor-fenil)-2-propén-1-on;
1-(2-fluor-fenil)-3-(4-fluor-fenil)-2-propén-1-on;
1-fenil-3-[4-(metil-tio)-fenil]-2-propén-1-on;
1-fenil-3-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-2-propén-1-on;
1-fenil-3-(3-tolil)-2-propén-1-on;
3-[4-(dimetil-amino)-fenil]-1-fenil-2-propén-1-on;
1-fenil-3-(4-nitro-fenil)-2-propén-1-on;
1-fenil-3-(3-nitro-fenil)-2-propén-1-on;
3-fenil-1-(2-tienil)-2-propén-1-on;
3-fenil-1-(3-tienil)-2-propén-1-on;
1-(2-klór-fenil)-3-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-2-propén-1-on;
3-(4-klór-fenil)-propenal;
5-fenil-2,2-dimetil-4-pentén-3-on;
4-fenil-3-butén-2-on;
1-ciklopropil-3-fenil-2-propén-1-on;
3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-fenil-2-propén-1-on;
3-(4-ciano-fenil)-1-fenil)-2-propén-1-on; és
3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-fenil-2-propén-1-on.

A kapott termékek a kiindulási anyagok felsorolásának sorrendjében:

6-fenil-4-(4-metoxi-fenil)-2-piridon, amely sárgás, szilárd anyag, az olvadáspontja: 227-229 °C;
4-fenil-6-(4-metoxi-fenil)-2-piridon, amely fehéres, szilárd

termék, az olvadáspontja: 243-245 °C;

4-fenil-6-(4-(trifluor-metil)-fenil)-2-piridon, amely fehéres szilárd termék;

4,6-bisz(4-klór-fenil)-2-piridon, amely fehér, szilárd termék, az olvadáspontja: 297-298 °C;

4-fenil-6-(4-(tolil)-2-piridon, amely fehéres szilárd anyag;

6-(4-klór-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 264 °C;

4-(4-klór-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 270 °C;

6-fenil)-4-(2-fluor-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 211-213 °C;

6-fenil-4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 228-229 °C;

6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 187-188 °C;

4,6-bisz-(4-metoxi-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 260-262 °C;

6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 215 °C;

4-fenil-6-(4-fluor-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 224-225 °C;

4-fenil-6-(3-metoxi-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 202-203 °C;

4-(3,4-diklór-fenil)-4-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 247 °C;

6-fenil-4-(4-tolil)-2-piridon, amelynek az olvadáspont-

ja: 248 °C;

6-fenil-4-(3-klór-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 209-210 °C;

4-fenil-6-(2-klór-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 213 °C;

6-fenil-4-(2-klór-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 238 °C;

4-fenil-6-(3-fluor-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 248 °C;

6-fenil-4-(3-fluor-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 201 °C;

4-(4-fluor-fenil)-6-(2-fluor-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 225-226 °C;

6-fenil-4-[4-metil-tio)-fenil]-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 228 °C;

6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 254-255 °C;

6-fenil-4-(3-tolil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 211°C;

4-[4-(dimetil-amino)-fenil]-6-fenil-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 254-256 °C;

6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 284-285 °C;

6-fenil-4-(3-nitro-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 210 °C;

4-fenil-6-(2-tienil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 212-215 °C;

6-fenil-6-(3-tienil)-2-piridon, amelynek az olvadáspont-

ja: 192-195 °C;

6-(2-klór-fenil)-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-2-piridon, amely 260 °C felett olvad;

4-(4-klór-fenil)-2-piridon, amely fehéres, szilárd anyag;

6-(terc-butyl)-4-fenil-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 215-217 °C;

4-fenil-6-metil-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 199-201 °C;

6-ciklopropil-4-fenil-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 207-209 °C;

4-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-fenil-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 233 °C;

4-(4-ciano-fenil)-6-fenil-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 262 °C;

4-(3,5-dimetoxi-fenil)-6-fenil-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 256 °C;

3. példa

4-Fenil-2-kinolon

150 g, Brown és munkatársai [J. Am. Chem. Soc. 79, 2919 (1957)] szerint előállított benzoil-acetanilidhez 130 ml tömény, 76 %-os kénsavat adunk. Az elegyet felmelegítjük 100 °C-ra, 4 óra hosszáig ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd lassú ütemben, keverés közben 3150 ml vízre öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, előbb vízzel, majd acetonnal mossuk, végül vákuumban, 40°C-on megszárítjuk. A nyersterméket etanolból átkristályosítva fehér, kristályos anyagot kapunk, amelynek az olvadáspontja: 268-269 °C.

Ugyanilyen módon állítunk elő más kinolonszármazékokat is, de benzoil-acetanilid helyett az alábbi vegyületeket reagáltatjuk:

(4-klór-benzoil)-acetanilid;
(3-klór-benzoil)-acetanilid;
(2-fluor-benzoil)-acetanilid;
(4-fluor-benzoil)-acetanilid;
(3,4-diklór-benzoil)-acetanilid;
benzoil-4'-klór-acetanilid;
benzoil-3'-klór-acetanilid;
(4-nitro-benzoil)-acetanilid;
(3-anizoil)-acetanilid;
(4-anizoil)-acetanilid;
[4-(metil-tio)-benzoil]-acetanilid;
(3-toluil)-acetanilid;
(4-toluil)-acetanilid;
benzoil-3'-metil-acetanilid,
[4-(trifluor-metil)-benzoil]-acetanilid;
[4-(dimetil-amino)-benzoil]-acetanilid;
2-benzoil-propionsavanilid;
benzoil-4'-metil-acetanilid;
(2'-anizoil)-acetanilid; és
benzoil-4'-metoxi-acetanilid.

A kapott termék a kiindulási vegyületek felsorolásának sorrendjében:

4-(4-klór-fenil)-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja:
247-250 °C;
4-(3-klór-fenil)-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja: 233 °C;

4-(2-fluor-fenil)-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja: 258 °C;
4-(4-fluor-fenil)-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja:
253-254 °C;
4-(3,4-diklór-fenil)-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja:
255 °C;
4-fenil-6-klór-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja: 258 °C;
4-fenil-7-klór-kinolon, amelynek az olvadáspontja: 269 °C;
4-(4-nitro-fenil)-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja:
302-303 °C;
4-(3-metoxi-fenil)-2-kinolon, amely fehér, szilárd termék;
4-(4-metoxi-fenil)-2-kinolon, amely fehér szilárd termék;
4-[4-(metil-tio)-fenil]-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja:
226 °C;
4-(3-tolil)-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja: 209-210 °C;
4-(4-tolil)-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja: 238-240 °C;
4-fenil-7-metil-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja: 267 °C;
4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-2-kinolon, amely 350 °C felett ol-
vad;
4-[4-(dimetil-amino)-fenil]-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja:
290-293 °C;
4-fenil-3-metil-kinolon, amelynek az olvadáspontja: 240-241 °C;
4-fenil-6-metil-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja: 247 °C;
4-(2-metoxi-fenil)-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja: 247°C;
4-fenil-6-metoxi-2-kinolon, amelynek az olvadáspontja: 253 °C;

4. példa

Bemérünk 2,5 g 4,6-difenil-2-piridont, 3,4-g etil-(6-bróm-

-hexanoát)-ot, 1,4 g ezüst karbonátot és 100 ml toluolt, majd az így keletkezett szuszpenziót fénytől védve 24 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ezután megszűrjük az elegyet, a szűrletet vákuumban, 40 °C-on szárazra pároljuk, és a visszamaradó olajos nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 92:8 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék sárgás olaj.

Ugyanílyen módon eljárva más, analóg szerkezetű vegyületeket állíthatunk elő, ha etil-(6-bróm-hexanoát) helyett az alábbi kiindulási vegyületeket reagáltatjuk:

metil-(6-bróm-2,2-dimetil-hexanoát);

etil-(7-bróm-heptanoát);

etil-(4-bróm-butirát);

etil-(6-bróm-hexanoát);

etil-(6-bróm-2-metil-hexanoát);

etil-(6-bróm-2-etil-2-metil-hexanoát);

etil-(7-bróm-heptanoát);

metil-(6-bróm-2-etil-hexanoát); és

etil-(8-bróm-oktanoát);

Ugyancsak felcserélhetjük a 4. példában bemutatott eljárás másik kiindulási vegyületét, a 2,5-difenil-2-piridont a következőkre:

6-fenil-4-(4-klór-fenil)-2-piridon;

4-fenil-6-(4-klór-fenil)-2-piridon;

6-fenil-4-(4-metoxi-fenil)-2-piridon;

4-fenil-6-(4-metoxi-fenil)-2-piridon, amelynek az olvadáspontja: 243-245 °C;

4-fenil-6-[4-(trifluor-metil)-fenil]-2-piridon;
4,6-bisz(4-klór-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(4-tolil)-2-piridon;
6-(4-klór-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-2-piridon;
4-(4-klór-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-2-piridon;
6-fenil-4-(3,4-(metilén-dioxi)-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-2-piridon;
4,6-bisz(4-metoxi-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(4-fluor-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(3-metoxi-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(4-tolil)-2-piridon;
4-fenil-4-(3-klór-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(2-klór-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(3-klór-fenil)-2-piridon;
4-fenil-4-(4-klór-fenil)-2-piridon;
4-fenil-2-kinolon;
4-(4-klór-fenil)-2-kinolon;
4-(3-klór-fenil)-2-kinolon;
4-(2-fluor-fenil)-2-kinolon;
4-(4-fluor-fenil)-2-kinolon;
4-(3,4-diklór-fenil)-2-kinolon;
4-fenil-6-klór-2-kinolon;
4-fenil-7-klór-2-kinolon;
4-(4-nitro-fenil)-2-kinolon;

4-(3-metoxi-fenil)-2-kinolon;
4-(4-metoxi-fenil)-2-kinolon;
4-(4-tolil)-2-kinolon;
4-(3-tolil)-2-kinolon;
4-fenil-7-metil-2-kinolon;
4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-2-kinolon;
4-[4-(dimetil-amino)-fenil]-2-kinolon;
4-(2-tienil)-2-kinolon;
4-fenil-2-piridon;
5,6-difenil-2-piridn;
5,6-bisz(4-metoxi-fenil)-2-piridon;
6-fenil-2-piridon;
4,5-bisz(4-klór-fenil)-2-pirimidon;
4,5-difenil-2-pirimidon;
3-fenil-7-metoxi-2-kinolon; és
4,5-bisz(4-metoxi-fenil)-2-pirimidon.

A felsorolt kiindulási anyagok megfelelő kombinációjával állítjuk elő a következő vegyületeket:

metil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexanoát}-
amely barna olaj;
etil-{5-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-valerát}, amely sárgás
olaj;
etil-{4-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-butirát}, amely sárgás
olaj;
metil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexanoát}, amelynek

az olvadáspontja: 57-58 °C;

etil-[6-{{6-fenil-4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely sárgás olaj;

etil-[6-{{4-fenil-6-(4-klór-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amelynek az olvadásponja: 84-85 °C;

etil-[6-{{6-fenil-4-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely sárgás, szilárd termék;

etil-[6-{{4-fenil-6-(4-tolil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely sárgás olaj;

etil-[6-{{4-fenil-6-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely sárgás olaj;

etil-{6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-hexanoát};
amely sárgás olaj;

etil-{6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-hexanoát};

etil-{6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-2-metil-hexanoát};

metil-{6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexanoát};

etil-{2-etil-6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-2-metil-hexanoát};

etil-{7-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-heptanoát};

etil-[6-{{4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-hexanoát];

etil-[6-{{4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2-metil-hexanoát];

etil-[2-etil-6-{{4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-hexanoát];

metil-[6-{{4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexanoát];

metil-[6-{{4-(3-klór-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexanoát];

etil-[6-{{4-(2-fluor-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexanoát];

metil-[6-{{4-(4-fluor-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-

-hexanoát];
metil-[6-{[4-(3,4-diklór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-
-hexanoát];
metil-{6-[4-fenil-6-klór-kinolin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-
-hexanoát];
metil-{6-[4-fenil-7-klór-kinolin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-
-hexanoát];
metil-[2,2-dimetil-6-{4-(4-nitro-fenil)-kinolin-2-il)-oxi}-
-hexanoát], amelynek az olvadáspontja: 111-112 °C;
metil-[2,2-dimetil-6-{4-(3-metoxi-fenil)-kinolin-2-il)-oxi}-
-hexanoát];
metil-[2,2-dimetil-6-{4-(4-metoxi-fenil)-kinolin-2-il)-oxi}-
-hexanoát], amelynek olvadáspontja: 66-67,5 °C;
etil-[2-metil-6-{4-(4-metoxi-fenil)-kinolin-2-il)-oxi}-
-hexanoát];
metil-[2,2-dimetil-6-{4-(4-tolil)-kinolin-2-il)-oxi}-hexanoát];
metil-{2,2-dimetil-6-[4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-kinolin-2-il]-oxi]-
-hexanoát};
metil-[2,2-dimetil-6-{4-(2-tienil)-kinolin-2-il]-oxi}-hexanoát];
metil-[6-{4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-
-2,2-dimetil-hexanoát], amely sárgásbarna olaj;
metil-[6-{4-(4-amino-fenil)-kinolin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexa-
noát], amely sárga olaj;
etil-{6-[4-fenil-piridin-2-il)-oxi]-hexanoát}, amely olaj;
etil-{6-[4-(4-difenil-pirimidin-2-il)-oxi]-hexanoát}, amely sárga,
szilárd termék;
etil-{6-[5,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexanoát};

metil-{6-[(5,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexanoát},
amelynek az olvadáspontja: 85-87 °C;

etil-{8-[(5,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-oktanoát}, amely olaj;

etil-{6-[[5,6-bisz(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il)-oxi]-hexanoát},
amely olaj;

etil-{6-[(6-fenil-piridin-2-il)-oxi]-hexanoát}, amely olaj;

etil-{7-[(6-fenil-piridin-2-il)-oxi]-heptanoát}, amely olaj;

metil-{6-[(6-fenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexanoát},
amely olaj;

etil-{8-[(6-fenil-piridin-2-il)-oxi]-oktanoát}, amely olaj;

etil-{6-[(4,5-bisz(4-klór-fenil)-pirimidin-2-il)-oxi]-hexanoát},
amely olaj;

etil-{7-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-heptanoát}, amely sár-
ga olaj;

etil-{7-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-oxi]-heptanoát}, amely olaj;

metil-{6-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-oxi]-hexanoát}, amely sár-
ga szilárd anyag: és

etil-{8-[(3-fenil-7-metoxi-kinolin-2-il)-oxi]-hexanoát}, amely
színtelen olaj;

5. példa

Metil-{7-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil- -heptanoát}

Bemérünk 4 g 4,6-difenil-2-piridont, az US 4 714 762 számú
amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban megadottak
szerint előállított metil-(7-bróm-2,2-dimetil-heptanoát)-ot,
2,2 g ezüst-karbonátot és 150 ml N,N-dimetil-formamidot. Az így

kapott szuszpenziót 100 °C-ra melegítjük és fénytől védve ezen a hőmérsékleten reagáltatjuk 4 napon át. A reakcióidő leteltével az elegyet vákuumban, 40 °C-on szárazra pároljuk, majd a metil-(7-bróm-2,2-dimetil-heptanoát) feleslegét egy golyós feltét alkalmazásával, 0,1 mbar nyomáson, 100 °C-on ledesztilláljuk. A visszamaradó olajat kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 9:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék sárgás olaj.

Ugyanilyen módon eljárva állítunk elő további vegyületeket, azonban metil-(7-bróm-2,2-dimetil-heptanoát) helyett az alábbi kiindulási anyagok valamelyikét reagáltatjuk:

etil-(6-bróm-2-metil-hexanoát);

metil-(6-bróm-2-etil-hexanoát);

etil-(6-bróm-2-etil-2-metil-hexanoát);

metil-(8-bróm-2,2-dimetil-oktanoát);

metil-(6-bróm-2,2-dimetil-hexanoát);

etil-(6-bróm-hexanoát);

etil-(8-bróm-oktanoát);

metil-[3-(bróm-metil)-benzoát];

metil-[4-(bróm-metil)-benzoát];

Ugyancsak felcserélhetjük az 5. példában bemutatott eljárás másik kiindulási vegyületét, a 4,6-difenil-2-piridont a következőkre:

4-fenil-6-[4-(trifluor-metil)-fenil]-2-piridon;

4-(4-klór-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-2-piridon;

6-fenil-4-(2-fluor-fenil)-2-piridon;

6-fenil-4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-2-piridon;

6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-2-piridon;

4,6-bisz(4-metoxi-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(3-metoxi-fenil)-2-piridon;
4-(3,4-diklór-fenil)-6-fenil-2-piridon;
6-fenil-4-(4-tolil)-2-piridon;
6-fenil-4-(3-klór-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(2-klór-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(2-klór-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(3-klór-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(4-klór-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(4-klór-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(3-klór-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(3-fluor-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(3-fluor-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-2-piridon;
4-(4-fluor-fenil)-6-(2-fluor-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-[4-(metil-tio)-fenil]-2-piridon;
6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-2-piridon;
6-fenil-4-(3-tolil)-2-piridon;
6-fenil-4-(4-tolil)-2-piridon;
4-[4-(dimetil-amino)-fenil]-6-fenil-2-piridon;
6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-2-piridon;
4-fenil-6-(2-tienil)-2-piridon;
4-fenil-6-(3-tienil)-2-piridon;

4-(3-tolil)-2-kinolon;
6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-2-piridon;
6-fenil-4-(3-nitro-fenil)-2-piridon;
6-(2-klór-fenil)-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-2-piridon;
4-fenil-3-metil-2-kinolon;
4-(4-klór-fenil)-2-piridon;
6-(terc-butil)-4-fenil-piridon;
4-fenil-6-metil-2-piridon;
6-ciklopropil-4-fenil-2-piridon;
4-fenil-6-metil-2-kinolon;
4-(2-metoxi-fenil)-2-kinolon;
4-metil-6-metoxi-2-kinolon; és
4-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-fenil-2-piridon.

Az itt, valamint a 4. példában felsorolt kiindulási anyagokat megfelelő kombinációban reagáltatva állítjuk elő a következő vegyületeket:

etil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-metil-hexanoát},
amely vöröses olaj;
metil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-etil-hexanoát},
amely sárga olaj;
etil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-etil-2-metil-hexanoát},
amely sárga olaj;
metil-{8-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-oktanoát},
amely sárga olaj;
metil-[6-{[6-fenil-4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexanoát], amely sárgás olaj;

metil-[6-{{6-fenil-4-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexanoát], amely színtelen olaj;

etil-[6-{{6-fenil-4-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-2-metil-hexanoát], amely színtelen olaj;

etil-[6-{{6-fenil-4-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely sárga olaj;

etil-{6-[[6-fenil-4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-piridin-2-il]-oxi]-hexanoát}, amely sárgás olaj;

etil-[6-{{6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely színtelen olaj;

metil-[6-{{6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexanoát], amely sárgás olaj;

etil-[6-{{6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely sárga olaj;

metil-[6-{{6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexanoát], amely sárgás olaj;

etil-[6-{{4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely színtelen olaj;

etil-[6-{{6-fenil-4-(4-tolil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely sárgás olaj;

etil-[6-{{6-fenil-4-(3-klór-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely sárgás olaj;

etil-[6-{{4-fenil-6-(2-klór-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely sárgás olaj;

etil-[6-{{6-fenil-4-(2-klór-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát], amely narancsszínű olaj;

etil-[6-{{6-fenil-4-(3-klór-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-2-metil-

-hexanoát], amely sárga olaj;
etil-[6-{{[6-fenil-4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-
-hexanoát], amely sárga olaj;
metil-[6-{{[6-fenil-4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexanoát],
amelynek olvadáspontja: 97-98 °C;
etil-[6-{{[4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-
-hexanoát], amely sárga olaj;
metil-[6-{{[4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dime-
til-hexanoát], amely sárga olaj;
etil-[6-{{[6-fenil-6-(3-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexanoát],
amely szintelen olaj;
etil-[6-{{[6-fenil-4-(3-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexanoát],
amely sárga olaj;
etil-[6-{{[6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-
-hexanoát], amely sárga olaj;
etil-[6-{{[4-(4-fluor-fenil)-6-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-
-hexanoát], amely sárga olaj;
etil-[6-{{[6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-
-hexanoát], amely sárga olaj;
etil-{6-[[6-fenil-4-[4-(metil-tio)-fenil]-piridin-2-il]-oxi]-
hexanoát}, amelynek az olvadáspontja: 55 °C;
etil-{6-[[6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il]-
-oxi]-hexanoát], amely fehér, szilárd anyag;
etil-[6-{{[6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il]-
-oxi}-2-metil-hexanoát], amely sárgás olaj;
etil-[6-{{[6-fenil-4-(3-tolil)-piridin-2-il]-oxi}-2-hexanoát],
amely sárgás olaj;

etil-[6-{[6-fenil-4-(4-tolil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-
-hexanoát], amely sárgás olaj;

etil-{6-[4-[4-(dimetil-amino)-fenil]-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-
-hexanoát}, amely sárga, szilárd termék;

etil-[6-{[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-hexanoát],
amelynek az olvadáspontja: 75-76 °C;

etil-[6-{[4-fenil-6-(2-tienil)-piridin-2-il]-oxi}-hexanoát], amely
sárga olaj;

metil-[6-{[4-fenil-6-(2-tienil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2,-dimetil-
-hexanoát], amely sárgás olaj;

etil-[6-{[4-fenil-6-(3-tienil)-piridin-2-il]-oxi}-hexanoát],
amely sárga olaj;

metil-[6-{[4-fenil-6-(3-tienil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-
-hexanoát], amely sárgás olaj;

etil-{8-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-oktanoát};

metil-[6-{[4-(3-tolil)-kinolin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexanoát];

metil-{6-{[4-(dimetil-amino)-fenil]-kinolin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-
-hexanoát};

etil-[6-{[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexanoát];

etil-[6-{[4-(amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-hexanoát];

etil-[6-{[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-
hexanoát], amely sárga olaj;

etil-[6-{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-
-hexanoát], amely sárga olaj;

metil-[6-{[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2-di-
metil-hexanoát], amelynek az olvadáspontja: 90-91°C;

etil-[6-{{6-fenil-4-(3-nitro-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexanoát],
amely sárga olaj;
etil-{6-{{6-(2-klór-fenil)-4-[3,4-(metilén-dioxi-fenil)]-piridin-
-2-il}-oxi]-2-metil-hexanoát}, amely olaj;
etil-[6-{{4-fenil-6-(2-klór-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-2-metil-
hexanoát], amely olaj;
metil-{6-{{4-fenil-3-metil-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexanoát},
amely olaj;
metil-{6-{{4-fenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexanoát},
amely olaj;
metil-[6-{{4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexa-
noát}, amely olaj;
etil-[6-{{6-(terc-butil)-4-fenil-piridin-2-il)-oxi}-hexanoát],
amely olaj;
metil-[6-{{6-(terc-butil)-4-fenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-di-
metil-hexanoát}, amely olaj;
etil-{6-{{4-fenil-6-metil-piridin-2-il)-oxi]-hexanoát},
amely olaj;
metil-{6-{{4-fenil-6-metil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexa-
noát}, amely olaj;
etil-{6-{{6-ciklopropil-4-fenil)-piridin-2-il)-oxi}-hexanoát},
amely olaj;
metil-{6-{{6-ciklopropil-4-fenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-di-
metil-hexanoát}, amely olaj;
metil-{6-{{4-fenil-6-metil-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexa-
noát}, amely olaj;
metil-[6-{{4-(2-metoxi-fenil)-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-

hexanoát], amely olaj;
 etil-{6-[(4-fenil-6-metoxi-kinolin-2-il)-oxi]-hexanoát}, amely
 olaj;
 etil-[6-{[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-hexa-
 noát], amely olaj;
 metil-[4-{[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-metil-benzoát},
 amelynek az olvadáspontja: 115 °C;
 metil-[3-{[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-metil-benzoát},
 amely olaj; és
 metil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexa-
 noát}, amely sárga szilárd termék.

6. példa

6-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsav

3,7 g etil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexanoát}
 100 ml etanolos oldatához 0,6, pasztilla formában kiserelt
 nátrium-hidroxidot adunk. A reakcióelegyet 1 óra hosszat vissza-
 folyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk.
 A párlási maradékot felvesszük 150 ml desztillált vízben, az
 oldat pH-ját 2 M vizes sósav hozzáadásával hozzávetőlegesen 5-re
 állítjuk, és a terméket háromszor 50 ml metilén-dikloriddal extra-
 háljuk. A szerves oldószeres extraktumokat egyesítjük, háromszor
 egymás után 50-50 ml vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton szá-
 rítjuk, és vákuumban, 40 °C-on elpárologtatjuk az oldószert.
 A visszamaradó szilárd anyagot 55 ml 10:1 arányú hexán-etil-ace-
 tát elegyből átkristályosítjuk. Az így kapott fehér kristályos
 termék olvadáspontja: 87-88 °C. Ugyanilyen módon eljárva, azon-

ban etil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexanoát} helyett a 4. és 5. példában leírtak szerint előállított termékeket reagáltatva állítjuk elő a következő vegyületeket:

6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 109-111 °C;

7-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-heptánsav, amely fehér kristályos termék, az olvadáspontja: 104-106 °C;

5-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-pentánsav, amelynek olvadáspontja: 160-163 °C;

4-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-vajsav, amelynek olvadáspontja: 125-128 °C;

7-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-heptánsav, amelynek olvadáspontja: 98-99 °C;

6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-metil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 87-88 °C;

6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-etil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 115 °C;

6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-metil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 119-120 °C;

8-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-oktánsav, amelynek olvadáspontja: 80 °C;

6-{[6-fenil-4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 108-110 °C;

6-{[6-fenil-4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 101-103 °C;

6-{[4-fenil-6-(4-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amely-

nek olvadáspontja: 103-105 °C;

6-{{6-fenil-4-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 74-76 °C;

6-{{6-fenil-4-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 108,5 °C;

6-{{6-fenil-4-(⁴-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-2-metil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 86 °C;

6-{{4-fenil-6-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 88-89 °C;

6-{{4-fenil-6-[4-(trifluor-metil)-fenil]-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 113-114 °C;

6-{{4,6-bisz-(4-klór-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 84-86 °C;

6-{{4-fenil-6-(4-tolil)-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 76-78 °C;

6-{{6-(4-klór-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 110-112 °C;

6-{{4-(4-klór-fenil-6-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il)-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 129-130 °C;

6-{{6-fenil-4-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 100-101 °C;

6-{{6-fenil-4-(4-trifluor-metil)-fenil]-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 90-91 °C;

6-{{6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 115-116 °C;

6-{{6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 89 °C;

6-{{[4,6-dimetoxi-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 118 °C;

6-{{[6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 95-96 °C;

6-{{[6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 119-121 °C;

6-{{[4-fenil-6-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 94-95 °C;

6-{{[4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 86-87 °C;

6-{{[4-fenil-6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 91 °C;

6-{{[4-(3,4-diklór-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 101 °C;

6-{{[6-fenil-4-(4-tolil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 101-102 °C;

6-{{[6-fenil-4-(3-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 61-63 °C;

nátrium-[6-{{[4-fenil-6-(2-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexanoát, amely 225 °C-on bomlás közben olvad;

6-{{[6-fenil-4-(2-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 73 °C, bomlik;

6-{{[6-fenil-4-(3-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 55-57 °C;

6-{{[6-fenil-4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 97-98 °C;

6-{{[6-fenil-4-(3-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexán-

sav, amelynek olvadáspontja: 118 °C;

6-{{[4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 87 °C;

6-{{[4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 133 °C;

6-{{[4-fenil-6-(3-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 93 °C;

6-{{[6-fenil-4-(3-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 101 °C;

6-{{[6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 101 °C;

6-{{[4-(4-fluor-fenil-6-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 86 °C;

6-{{[6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 103 °C;

6-{{[6-fenil-4-[4-(metil-tio)-fenil]-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 104,5 °C;

6-{{[6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 124-126 °C;

6-{{[6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 123-125 °C;

6-{{[6-fenil-4-(3-tolil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 67 °C;

6-{{[6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il]-oxi}-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 166-167 °C;

6-{{[6-fenil-4-(4-tolil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 83-85 °C;

6-[[4-[4-(dimetil-amino)-fenil]-6-fenil-piridin-2-il]-oxi]-hexánsav,
amelynek olvadáspontja: 159 °C;

6-[[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi]-hexánsav, amely-
nek olvadáspontja: 118-119 °C;

6-[[4-fenil-6-(2-tienil)-piridin-2-il]-oxi]-hexánsav, amelynek olva-
dásponjtja: 71-73 °C;

6-[[4-fenil-6-(2-tienil)-piridin-2-il]-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav,
amelynek olvadáspontja: 121-122 °C;

6-[[4-fenil-6-(3-tienil)-piridin-2-il]-oxi]-hexánsav, amelynek olva-
dásponjtja: 109-110 °C;

6-[[4-fenil-6-(3-tienil)-piridin-2-il]-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav,
amelynek olvadáspontja: 104-106 °C;

6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-hexánsav, amelynek olvadáspontja:
80-81 °C;

6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-2-metil-hexánsav, amelynek olvadás-
pontja: 81 °C;

6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek
olvadáspontja: 118-120 °C;

2-etil-6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-2-metil-hexánsav, amely
színtelen olaj, az infravörös színekép jellemző sávja (KBr):
1697 cm^{-1} ;

7-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-heptánsav, amelynek olvadáspontja:
62-65 °C;

8-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-oktánsav, amelynek olvadáspontja:
68 °C;

6-[[4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi]-hexánsav, amelynek olva-
dásponjtja: 75-77 °C;

6-{{4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2-metil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 103-104 °C;

2-etil-6-{{4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 122-123 °C;

6-{{4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 110-111 °C;

6-{{4-(3-klór-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 115 °C;

6-{{4-(2-fluor-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 91 °C;

6-{{4-(4-fluor-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 78-79 °C;

6-{{4-(3,4-diklór-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 163-164 °C;

6-{{4-fenil-6-klór-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 141 °C;

6-{{4-fenil-7-klór-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 102 °C;

2,2-dimetil-6-{{4-(4-nitro-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 85-92 °C;

2,2-dimetil-6-{{4-(3-metoxi-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-hexánsav, amely sárgás olaj, az infravörös színekép jellemző sávja (KBr): 1699 cm⁻¹;

2,2-dimetil-6-{{4-(4-metoxi-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 108-109 °C;

2-metil-6-{{4-(4-metoxi-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 80-81 °C;

2,2-dimetil-6-{{4-(3-tolil)-kinolin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 78-79 °C;

2,2-dimetil-6-{{4-(4-tolil)-kinolin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 93-94 °C;

6-{{4-fenil-7-metil-kinolin-2-)-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amely szintelen olaj;

2,2-dimetil-6-{{4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-kinolin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 128-129 °C;

6-{{4-[4-(dimetil-amino)-fenil]-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 121-122 °C;

2,2-dimetil-6-{{4-(2-tienil)-kinolin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek olvadáspontja: 132-134 °C;

6-{{4-[4-(amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 134-136 °C;

6-{{4-[4-(amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 131-133 °C;

6-{{4-[4-(amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 123-125 °C;

6-{{6-fenil-4-[4-(metil-amino)-fenil]-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 115-117 °C;

6-{{6-fenil-4-[4-(izopropil-amino)-fenil]-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 101 °C;

6-{{6-fenil-4-[4-(metil-amino)-fenil]-piridin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 144 °C;

6-{{6-(2-klór-fenil)-4-(3,4-(metilén-dioxi)-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-2-metil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 109 °C;

6-{{4-fenil-6-(2-klór-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-2-metil-hexánsav,

amelynek az olvadáspontja: 89 °C;

6-[(4-fenil-3-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 148-149 °C;

6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-amino]-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 176-177 °C;

6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-tio]-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 99-100 °C;

6-[(4-fenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 54-56 °C;

6-[(4-fenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 121,5 °C;

6-{[4-(4-klór-fenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 88-90 °C;

6-{[6-terc-butyl)-4-fenil-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 82-84 °C;

6-[(4-fenil-6-metil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 67-69 °C;

6-[(4-fenil-6-metil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 114-116 °C;

6-[(6-ciklopropil-4-fenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 86-88 °C;

6-[(6-ciklopropil-4-fenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 90 °C;

6-[(4-fenil-metil-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja:

2,2-dimetil-6-{{[4-(2-metoxi-fenil)-kinolin-2-il]-oxi}-hexánsav,
amelynek az olvadáspontja: 152 °C;
6-[(4-fenil-6-metoxi-kinolin-2-il)-oxi]-hexánsav, amelynek az olva-
dáspon^ttja: 108-110 °C;
6-{{[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav,
amelynek az olvadáspontja: 103 °C;
6-{{[6-fenil-4-⁴⁻(karboxi-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav,
amelynek az olvadáspontja: 166-168 °C;
6-{{[4-(3,5-dimetoxi-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav,
amelynek az olvadáspontja: 99 °C;
6-{{[4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-metil}-benzoesav, amelynek az
olvadáspontja: 203 °C;
3-{{[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-metil}-benzoesav amelynek az
olvadáspontja: 174 °C;
N-{4-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-butiril}-glicin, amelynek az
olvadáspontja: 182 °C;
6-[(4,6-difenil-pirimidin-2-il)-oxi]-hexánsav, amelynek az olvadás-
pontja: 104-105 °C;
6-[(4,6-difenil-pirimidin-2-il)-oxi]-metil]-2,2-dimetil-hexánsav
amelynek az olvadáspontja: 127-129 °C;
6-[(5,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsav amelynek az olvadás-
pontja: 141-142 °C;
6-[(5,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav amelynek
az olvadáspontja: 116-117 °C;
nátrium-{8-[(5,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-oktanoát}, amelynek
az infravörös színeképe: 1562 cm⁻¹;
6-{{[5,6-bisz(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav, amely-

nek az olvadáspontja: 98 °C;

8-{{[5,6-bisz(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-oktánsav, amelynek az olvadáspontja: 107 °C;

6-[(6-fenil-piridin-2-il)-oxil]-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 63 °C;

7-[(6-fenil-piridin-2-il)-oxil]-heptánsav, amelynek az olvadáspontja: 55 °C;

6-[(6-fenil-piridin-2-il)-oxil]-2,2-dimetil-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 74-75 °C;

nátrium-{8-[(6-fenil-piridin-2-il)-oxil]-oktanoát}, amelynek az infravörös színeképe: 1563 cm^{-1} ;

6-{{[4,5-bisz(4-klór-fenil)-pirimidin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 153 °C;

8-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-tio]-2,2-dimetil-oktánsav, amelynek az olvadáspontja: 109 °C;

9-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-tio]-nonánsav, amelynek az olvadáspontja: 90-92 °C;

8-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-oxil]-oktánsav, amelynek az olvadáspontja: 106 °C;

6-{{[4,5-bisz(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-oxi}-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 142-143 °C;

7-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-oxil]-heptánsav, amelynek az olvadáspontja: 178-180 °C;

6-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-oxil]-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 141-142 °C;

6-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-tio]-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 103-105 °C;

nátrium-{8-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-tio]-oktanoát}, amelynek az infravörös színeképe: 1562 cm^{-1} ;
nátrium-{8-[(3-fenil-7-metoxi-kinolin-2-il)-tio]-oktanoát}, amelynek az infravörös színeképe: 1562 cm^{-1} ;
nátrium-{8-[(3-fenil-7-metoxi-kinolin-2-il)-oxi]-oktanoát}, amelynek az infravörös színeképe: 1564 cm^{-1} ;
nátrium-{8-[(4-fenil-kinazolin-2-il)-tio]-oktanoát}, amelynek az infravörös színeképe: 1563 cm^{-1} ;

7. példa

6-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánnitril

A 4. példában leírtak szerint járunk el, azonban a 6-bróm-hexánsavészter helyett 6,60 g 6-bróm-hexánnitrilt, továbbá 6,18 g 4,6-difenil-2-piridont, 6,89 g ezüst karbonátot és 300 ml toluolt mérünk be, majd az elegyet 72 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A keletkezett terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 9,5:0,5 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánnitril fehér, szilárd anyag, amelyet további tisztítás nélkül, közvetlenül felhasználunk a következő reakciólépéshez.

Ugyanilyen módon állítjuk elő a megfelelő nitrileket, 4,6-difenil-2-piridon helyett a 2. példában leírtak szerint előállított termékeket, illetve 4. példában kiindulási anyagként felsorolt vegyületeket regáltatva.

Hasonlóképpen, a 4. példában bemutatott eljárást követjük, azonban az ott kiindulási anyagként megadott etil-észter he-

lyett 6-bróm-hexánnitrilt vagy 6-bróm-2,2-dimetil-hexánnitrilt reagáltatunk, aminek eredményeképpen a felsorolt kiindulási anyagokból a megfelelő nitrileket kapjuk. Ezek közül példaként néhányat meg is nevezünk az alábbiakban:

6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánnitril, amelynek az olvadáspontja: 71 °C;

6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-hexánnitril , amely sárga olaj;

6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánnitril , amelynek az olvadáspontja: 35 °C;

2,2-dimetil-6-[[4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi]-hexánnitril, amelynek az olvadáspontja: 29 °C;

6-[[4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi]-hexánnitril, amelynek az olvadáspontja: 32 °C;

6-[[6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il]-oxi]-hexánnitril, amelynek az olvadáspontja: 108 °C;

6-[[6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il]-oxi]-hexánnitril, amelynek az olvadáspontja: 108 °C.

8.példa

6-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsavamid

1,1 ml 98-100 %-os hangyasavban feloldunk 2,5 g 6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánnitrilt, majd 4 órán át száraz sósavgázt buborékoltatunk át az oldaton. Ezt követően a reakcióelegyet felvesszük 100 ml etil-acetátban, mossuk 1 M nátrium-hidroxid-oldattal, majd a szerves fázist nátrium-szulfát fellett szárítjuk, és vákuumban, 40 °C-on szárazra pároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot toluolból átkristályosítva a 6-[(4,6-

-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsavamidot kapjuk, 118-120 °C-on olvadó, fehér kristályos formájában.

Ugyanilyen módon eljárva állítjuk elő a megfelelő savamidot a 7. példában felsorolt nitrilekből, 6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánnitril helyett azokat alkalmazva kiindulási vegyületként.

9. példa

5-{5-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxi]-pentil}-1H-tetrazol

Bemérünk 5 g 6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánnitrilt, 50 ml N,N-dimetil-formamidot, 3,8 g nátrium-azidot és 3,1 g ammónium-kloridot. A reakcióelegyet 120 °C-on tartjuk 96 órán át, majd 100 ml desztillált vizet adunk hozzá és 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist mossuk kétszer 50 ml desztillált vízzel, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban, 40 °C-on szárazra pároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az oszlopról összegyűjtött anyagot ezután toluolból átkristályosítjuk, aminek eredményeképpen az 5-{5-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-pentil}-1H-tetrazolt 144-145 °C-on olvadó, fehér kristályok formájában kapjuk.

Ugyanilyen módon, 6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánnitril helyett a 7. példában leírtak szerint kapott nitrileket reagáltatva állítjuk elő a következő tetrazolszármazékokat: 5-{5-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-1,1-dimetil-pentil}-1H-tetrazol, amelynek az olvadáspontja: 160-162 °C;

5-{5-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-pentil}-1H-tetrazol, amelynek az olvadáspontja: 134 °C;
 5-{5-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-1,1-dimetil-pentil}-1H-tetrazol, amelynek az olvadáspontja: 170-172 °C;
 5-[5-{[4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi}-1,1-dimetil-pentil]-1H-tetrazol, amelynek az olvadáspontja: 165-167 °C; és
 5-[5-{[4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi}-pentil]-1H-tetrazol, amelynek az olvadáspontja: 92-94 °C;

10. példa

5-{5-[(6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il)-oxi]-pentil}-1H-tetrazol

2,4 g 6-[(6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il)-oxi]-hexánnitrilt és 1,65 g nátrium-azidot reagáltatunk a 9. példában megadottak szerint, annyi különbséggel mindössze, hogy ammónium-klorid helyett 1,3 g trietil-ammónium-kloridot adunk a reakcióelegyhez, az oldószer pedig N,N-dimetil-formamid helyett 90 ml N-metil-pirrolidon, a reakcióidő 70 óra 150 °C-on. A tisztítást flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen végezzük, etil-acetáttal eluálva az oszlopot, majd az így tisztított anyagot 18 ml acetonitrilből átkristályosítjuk. A kapott termék az 5-{5-[(6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il)-oxi]-pentil}-1H-tetrazol, amelynek az olvadáspontja: 150 °C.

Ugyanilyen módon eljárva állítjuk elő 6-[(6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánnitrilből az 5-{5-[(6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piri-

din-2-il}-oxil}-2,2-dimetil-pentil}-1H-tetrazolt, amelynek az olvadáspontja: 198 °C.

11. példa

3-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxil]-propán-1-ol

Bemérünk 15 g 4,6-difenil-2-piridint, 16,5 ml frissen desztillált 3-bróm-propán-1-olt, 8,4 g ezüst-karbonátot és 600 ml toluolt. A 4. példában leírtak szerint eljárva 144 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk a reakcióelegyet, majd a terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 7:3 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Ilyen módon fehér, szilárd terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja: 94 °C.

12. példa

Nátrium-[(3-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxil]-propoxil)-acetát]

5,52 g kálium-(terc-butylát) és 60 ml terc-butyl-alkohol elegyét 100 °C-ra melegítjük, majd ezen a hőmérsékleten, kis részletekben, mintegy 60 perc alatt beadagoljuk szilárd anyag formájában 5 g 3-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxil]-propán-1-ol és 4,35 g kálium-(bróm-acetát) homogén keverékét.

A reakcióelegyet még 48 órán át 100 °C-on tartjuk, majd 100 g jégre öntjük, és a vizes oldat pH-ját 1 M sósavval 5-re állítjuk. Ezután háromszor 50 ml metilén-dikloriddal extraháljuk az előzőleg nátrium-kloriddal telített vizes oldatot, az oldószeres extraktumokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett

szárítjuk, majd vákuumban, 40 °C-on szárazra pároljuk. Az olajos maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és dietil-éter előbb 65:35, majd 40:60 arányú elegyével, végül dietil-éter és metanol 9:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így tisztított termék fehér, szilárd anyag, amelyet 5 ml acetonban oldunk, és hozzáadjuk, 0,19 g pasztillás minőségű nátrium-hidroxid 1 ml desztillált vízzel készült oldatát. 60 percig szobahőmérsékleten keverjük az elegyet, majd a kivált csapadékot szűrjük, dietil-éterrel mossuk, azután vákuumban, 40 °C-on megszáritjuk. Az így kapott fehér, szilárd termék olvadáspontja: 285-288 °C.

13. példa

Etil-[6-{{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}}-hexanoát]

Bemérünk 5,3 g etil-[6-{{[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}}-hexanoát]-ot, 11,6 g ón(II)-kloridot és 100 ml etanolt. Az így kapott sárga szuszpenziót 70 °C-ra melegítjük, és inert atmoszférában ezen a hőmérsékleten reagáltatjuk 2,5 óra hosszáig. Világosbarna oldat keletkezik, amelyet vákuumban szárazra párolunk, majd a maradékot felvesszük 100 ml desztillált vízben, és a vizes oldat pH-ját nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával 6-ra állítjuk. Az oldatot ezután háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves oldószeres extraktumokat egyesítjük, mossuk háromszor 50 ml desztillált vízzel, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban, 40 °C-on elpárologtatjuk az oldószert. A visszamaradó anyagot kromatográfiás eljárással

szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 7:3 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék sárgás olaj.

Mindenben az itt leírtak szerint járunk el, azonban etil-[6-{[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexanoát] helyett más kiindulási vegyületet reagáltatunk az alábbiak közül:

etil-[6-{[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-hexanoát], amely sárga olaj;

etil-[6-{[6-fenil-4-(3-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-hexanoát];

metil-[6-{[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexanoát], amelynek az olvadáspontja: 80-91 °C

metil-[2,2-dimetil-6-{[4-(4-nitro-fenil)-kinolin-2-il]-oxi}-hexanoát]; és

metil-[6-{[6-fenil-4-(3-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexanoát], amely sárga olaj;

A kapott termék a kiindulási anyagok sorrendjében:

etil-[6-{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-hexanoát], amely sárga olaj;

etil-[6-{[4-(3-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-2-metil-hexanoát], amely sárga olaj;

metil-[6-{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexanoát], amely sárga olaj;

metil-[6-{[4-(4-amino-fenil)-kinolin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexanoát], amely sárga, szilárd termék; és

metil-[6-{[4-(3-amino-fenil)-6-fenil-2-il]-oxi}-2-hexanoát],

amely sárga olaj.

14. példa

6-{{[4-(4-Amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}}-hexán-sav

Lényegében a 4. példában leírtak szerint járunk el, vagyis bemérünk 3,9 g etil-[6-{{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}}-hexanoát]-ot, 0,81 g pasztillás minőségű kálium-hidroxidot, amit 10 ml desztillált vízben oldunk, és 150 ml etanolt, majd az elegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 2 óra hosszáig. A terméket azután 70 ml toluolból átkristályosítva tisztítjuk, aminek eredményeképpen sárga, 131-133 °C-on olvadó kristályok formájában kapjuk a 6-{{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}}-hexánsavat.

Az itt bemutatott eljárást követve állítjuk elő a következő vegyületeket is, azonban etil-[6-{{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}}-hexanoát] helyett a 13. példa kiindulási anyagait, illetve az ott leírtak szerint kapott termékeket adjuk a reakcióelegyhez:

6-{{[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}}-2-metil-hexánsav;

6-{{[6-fenil-4-(3-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}}-2-metil-hexánsav;

6-{{[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi}}-2,2-dimetil-hexánsav;

2,2-dimetil-6-{{[4-(4-nitro-fenil)-kinolin-2-il]-oxi}}-hexánsav, amelynek az olvadáspontja: 150-151 °C;

6-{{6-fenil-4-(3-nitro-fenil)-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav;
 6-{{4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il}-oxi}-2-metil-hexán-
 sav, amelynek az olvadáspontja: 134-136 °C;
 6-{{4-(3-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il}-oxi}-2-metil-hexán-
 sav;
 6-{{4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-
 -hexánsav; amelynek az olvadáspontja: 123-125 °C;
 6-{{4-(4-amino-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-2,2-dimetil-hexán-
 sav, amelynek az olvadáspontja: 150-151 °C; és
 6-{{4-(3-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il}-oxi}-hexánsav, a-
 melynek az olvadáspontja: 101 °C.

15. példa

Etil-[6-{{4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il}-oxi}-
-2-metil-hexanoát]

Bemérünk 2,5 g etil-[6-{{6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piri-
 din-2-il}-oxi}-2-metil-hexanoát]-ot, 5,3 g ón(II)-kloridot és
 100 ml etanolt, majd az elegyet a 12. példában megadottak szerint
 reagáltatjuk, illetve dolgozzuk fel. A terméket extraháljuk, a
 szerves oldószeres extraktumot szárazra pároljuk, és az így ka-
 pott sárga, olajos maradékot használjuk fel a következő reakció-
 lépéshez.

16. példa

Etil-{6-{{4-[4-(metil-amino)-fenil]-6-fenil-piridin-2-
-il}-oxi]-hexanoát}}

Bemérünk 3 g, a 13. példában leírtak szerint előállított

etil-[6-{{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}}-hexanoát]-ot és 5,5 ml etil-ortoformiátot, 25 csepp trifluor-ecetsavat adunk az elegyhez, majd 17 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióidő letelte után az elegyet vákuumban, 0,13 kPa nyomáson, 80 °C-on szárazra pároljuk, majd az így kapott 3,5 g olajos maradékot felvesszük 40 ml etanolban. A keletkezett sárga szuszpenziót jeges fürdővel lehűtjük 5 °C-ra, és apránként hozzáadunk 1,1 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot. A reakcióelegyet ezt követően visszafolyató hűtő alatt forraljuk 1 óra hosszat, majd 100 ml jeges vízre öntjük és 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot desztillált vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton megszárítjuk, majd vákuumban, 40 °C-on elpárologtatjuk az oldószert, és a visszamaradó olajat kromatográfiás eljárással 30-60 µm szemcseméretű szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék sárga olaj.

Ha ugyanezt az eljárást követjük, de etil-[6-{{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}}-hexanoát] helyett metil-[6-{{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}}-2,2-dimetil-hexanoát]-ból indulunk ki, akkor a metil-{6-[[4-[4-(metil-amino)-fenil]-6-fenil-piridin-2-il]-oxi]-2,2-dimetil-hexanoát}-ot kapjuk, amelynek az olvadáspontja: 77 °C.

17. példa

Etil-{6-[[6-fenil-4-[4-(izopropil-amino)-fenil]-
-piridin-2-il]-oxi]-hexanoát}

3 g etil-[6-{{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-
-oxi}-hexanoát] 0,54 ml acetonnal és 45 ml ecetsavval készült
oldatához 15 °C-on, apránként 1,14 g nátrium-[tetrahidrido-
borát]-ot adunk, olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 22 °C alatt
maradjon. A reakcióelegyet az adagolás után 4 órán át szobahőmér-
sékleten keverjük, majd 150 ml desztillált vízre öntjük és két-
szer 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves oldószeres ext-
raktumokat egyesítjük, desztillált vízzel semlegesre mossuk, majd
nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban, 40 °C-on szárazra
pároljuk. A visszamaradó olajat kromatográfiás eljárással szili-
kagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 9:1 arányú
elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék sárga olaj.

18. példa

6-[[4-[4-(benzoil-amino)-fenil]-6-fenil-piridin-2-il]- -oxil]-hexánsav

Bemérünk 4 g etil-[6-{{[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-
-2-il]-oxi}-hexanoát]-ot, 1,7 ml trietil-amint, egy spatulahegy-
nyi 4-(dimetil-amino)-piridin és 40 ml kloroformot, majd szoba-
hőmérsékleten, lassú ütemben beadagoljuk 1,38 ml benzoil-klorid
20 ml kloroformos oldatát. Az elegyet, amely adagolás közben
33 °C-ig melegszik, szobahőmérsékleten keverjük 21 órán át, majd
50 ml desztillált víz hozzáadásával hidrolizáljuk. A szerves fá-
zist dekantáljuk, a vizes részt extraháljuk kétszer 50 ml meti-
lén-dikloriddal, majd a szerves oldószeres oldatokat összeönt-
jük, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban, 40 °C-on száraz-
ra pároljuk. A párlási maradékot 100 ml hexán-etil-acetát elegy-

ből átkristályosítva tisztítjuk, majd rögtön felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

A fenti etil-{6-[[4-[4-(benzoil-amino)-fenil]-6-fenil-piridin-2-il]-oxi]-hexanoát}-ot a 3. példában leírtak szerint reagáltatjuk tovább, vagyis hozzáadunk 0,7 g pasztillás minőségű, 15 ml vízben oldott kálium-hidroxidot és 150 ml etanolt, majd 2 óra hosszat visszafolyatós hűtő alatt forraljuk az elegyet. A terméket úgy tisztítjuk, hogy 50 ml etil-acetátból átkristályosítjuk, aminek eredményeképpen 167-169 °C-on olvadó, fehéres kristályokat kapunk.

19. példa

6-[[6-Fenil-4-{4-[(trifluor-acetil)-amino]-fenil}]-piridin-2-il]-oxi]-hexánsav

1 g 6-[[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi]-hexánsav 15 ml tetrahidrofuránnal készült és 0 °C-ra hűtött oldatához lassú ütemben 0,5 ml trifluor-ecetsavanhidrodet adunk. A reakcióelegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd jégre öntjük. A tetrahidrofuránt vákuumban, 25 °C-on elpárologtatjuk, és a visszamaradó vizes fázist kloroformmal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot desztillált vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban, 40 °C-on szárazra pároljuk. A szilárd maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 4:6 arányú elegyével eluálva az oszlopot, majd ezt követően a terméket kétszer egymás után átkristályosítjuk, először 40 ml 3:5 arányú hexán-etil-acetát elegyből, másodszor pedig 20 ml

toluolból. Ilyen módon sárgás, kristályos anyagot kapunk, amelynek az olvadáspontja: 178-180 °C.

20. példa

8-[(4-Fenil-kinolin-2-il)-oxil]-oktánsav

26 g kálium-(terc-butylát)-ot 800 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban szuszpendálunk, majd hozzáadunk 44,3 g 4-fenil-2-kinolont. A reakcióelegyet 120 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 óra hosszat, azután beadagoljuk 50,2 g etil-(8-bróm-oktanoát) 250 ml vízmentes N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát. Ezt követően 1 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk az elegyet, majd jeges fürdővel hűtjük, megszűrjük, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A párlási maradékot felvesszük 1000 ml vízben, a vizes oldatot ecetsavval pH 4-re savanyítjuk, majd háromszor 250 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumokat egyesítjük, desztillált vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot előbb kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 9:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, majd az így kapott észtert a 4. példában megadottak szerint 500 ml etanolban, 3 g pasztillás minőségű nátrium-hidroxid 50 ml desztillált vízzel készült oldatát hozzáadva, hidrolizáljuk. A hidrolízist követően a nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével végezve az eluálást.

Az így tisztított sav fehér, szilárd anyag, az olvadáspontja: 68 °C.

21. példa

2,2-Dimetil-6-{{4-(4-nitro-fenil)-kinolin-2-il}-
-oxi}-hexánsav

2,95 g metil-[2,2-dimetil-6-{{4-(4-nitro-fenil)-kinolin-2-il}-oxi}-hexanoát], 6,1 g vízmentes lítium-jodid és 115 ml 2,4,6-kollidin elegyét inert atmoszférában visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 1 óra és 30 percen át, majd ráöntjük 150 ml 0 °C-ra hűtött 2 M sósavra. A vizes részt háromszor 50 ml dietil-éterrel extraháljuk, majd a szerves oldószeres extraktumokat egyesítjük, desztillált vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. A termék fehér, szilárd anyag, amelynek az olvadáspontja: 85-92 °C.

22. példa

2,2-Dimetil-6-{{4-[4-(metil-tio)-fenil]-kinolin-2-il}-
-oxil}-hexánsav

Bemérünk 5 g 4-[4-(metil-tio)-fenil]-2-kinolont, 6,6 g metil-(6-bróm-2,2-dimetil-hexanoát)-ot, 2,6 g kálium-karbonátot és 50 ml N,N-dimetil-formamidot. A szuszpenziót 100 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 90 óra hosszágig. A reakcióidő leteltével 400 ml desztillált vízre öntjük a re-

akcióelegyet, a vizes oldatot megszűrjük, majd extraháljuk 150 ml dietil-éterrel. A szerves fázist elválasztjuk és desztillált vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A metil-(6-bróm-2,2-dimetil-hexanoát) feleslegét vákuumban, 0,1 mbar nyomáson, egy golyós felétet alkalmazva 100 °C-on kidesztilláljuk, és az így visszamaradó anyagot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-dikloriddal eluálva az oszlopot. Ezt követően az észtert lényegében a 21. példában leírtak szerint hidrolizáljuk, 4,1 g lítium-jodiddal 80 ml 2,4,6-kollidinben reagáltatva oly módon, hogy visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 3 óráig. A terméket előbb kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 98:2 arányú eleggyel eluálva az oszlopot, majd metilén-diklorid és petroléter elegyből átkristályosítjuk. Az így kapott sárgás kristályok olvadáspontja: 106-107 °C.

23. példa

1-{6-[(4-Fenil-kinolin-2-il)-oxi]-hexanoil}-pirrolidin

5 g 6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-hexánsav 120 ml tetrahidrofurános oldatához 2,9 g 1,1'-karbonil-diimidazolt adunk, majd az elegyet 2 óráig 50 °C-on keverjük. Lehűlés után 1,3 g pirrolidint adunk a reakcióelegyhez, szobahőmérsékleten folytatjuk a kevertetést éjszakán át, majd a tetrahidrofuránt vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot pedig víz és etil-acetát között megoszlatjuk. Az etil-acetátos oldatot vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepá-

roljuk, majd a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, ciklohexán és etil-acetát 3:7 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 1-{6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-hexanoil}-pirrolidin fehér, szilárd anyag, amelynek az olvadáspontja: 52-54 °C.

Ugyanílyen módon eljárva, de 6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-hexánsav helyett 4-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-vaj-savat, pirrolidin helyett pedig anilint reagáltatva állítjuk elő a 4-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-vaj-savanilidet, amelynek az olvadáspontja: 158 °C.

A fent leírtak szerint eljárva, de 6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-hexánsav helyett 4-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-vaj-savat, pirrolidin helyett pedig glicin-etil-észter-hidrokloridot és 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént reagáltatva állítjuk elő az N-{4-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-butiril}-glicin-etil-észtert, amelynek az olvadáspontja: 93 °C.

24. példa

7-(4-Fenil-kinolin-2-il)-6-hepténsav

Bemérünk 47,6 g trifenil-(6-karboxi-hexil)-foszfónium-jodidot, 600 ml toluolt és 21,2 g kálium-(terc-butylát)-ot. Az elegyet nitrogéngáz alatt 90 °C-ra melegítjük, ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 óra hosszáig, majd lehűtjük, és a képződött nancsszínű szuszpenzióhoz hozzáadunk 10 g. E.A. Fehner eljárása szerint [J. Org. Chem. 31, 2899 (1966)] előállított 4-fenil-2-kinolinkarbaldehydet 150 ml toluolban oldva. Két óra hozs-zat szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, majd 800 ml

vízre öntjük, elválasztjuk a két fázist, és a szerves oldószeres részt előntjük. A vizes fázist 1 M sósavval 5-ös pH-júra savanyítjuk és háromszor 200 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 92:8 arányú elegyével eluálva az oszlopot, majd az így tisztított terméket 80 ml acetontól átkristályosítjuk. Az így kapott 7-(4-fenil-kinolin-2-il)-6-hepténsav fehéres, szilárd anyag, az olvadáspontja: 152-154 °C.

25. példa

7-(4-Fenil-kinolin-2-il)-hepténsav

Bemérünk 1,75 g 7-(4-fenil-kinolin-2-il)-6-hepténsavat, 0,18 g 10 tömegszázalékos, csontszenes palládiumkatalizátort és 100 ml tetrahidrofuránt, majd az elegyet légköri nyomáson, szobahőmérsékleten, 1 óra hosszáig hidrogénezzük. Az elegyet ezután megsűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a szilárd maradékot pedig előbb 100 ml dietil-éterrel kevertetjük, majd 40 ml acetontól átkristályosítjuk. Ilyen módon a 7-(4-fenil-kinolin-2-il)-hepténsavat fehéres, 137-139 °C olvadáspontú, szilárd terméként kapjuk.

Mindenben a fent leírtak szerint eljárva, de 7-(4-fenil-kinolin-2-il)-6-hepténsav helyett 7-(3-benzil-fenil)-6-hepténsavat reagáltatva, a 7-(3-benzil-fenil)-hepténsavat kapjuk, amelynek az olvadáspontja: 39 °C.

26. példa

Metil-{6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-amino]-2,2-dimetil-
-hexanoát}

3,2 g, a szakirodalomban leírtak szerint [S. Kwon and K. Isagawa; Yoki Gosei Kagaku Shi 31, 313 (1973)] előállított 4-fenil-2-klór-kinolin és 5,9 g metil-(6-amino-2,2-dimetil-hexanoát) elegyét 100 °C-on reagáltatjuk 8 óra hosszáig. Lehűlés után a keletkezett terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 98:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen olajként kapjuk a metil-{6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-amino]-2,2-dimetil-hexanoát}-ot.

27. példa

Metil-{6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-tio]-2,2-dimetil-
-hexanoát}

4 g metil-(6-merkaptó-2,2-dimetil-hexanoát)-ot feloldunk 100 ml N,N-dimetil-formamidban, az oldathoz 0,55 g 50 %-os, ásványolajban diszpergált nátrium-hidridet adunk, majd két óra hosszat keverjük, amikor is a pezsgés megszűnik. Ekkor 5 g 4-fenil-2-klór-kinolin 50 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk az elegyhez, felmelegítjük 6 °C-ra, 8 óra hosszáig hagyjuk, majd 10 ml metanolt adva hozzá, bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 8:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott olaj a metil-{6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-tio]-2,2-dimetil-hexanoát}.

Ugyanilyen módon reagáltatva 4-fenil-2-klór-kinolin helyett például 4,5-difenil-2-klór-pirimidint, 3-fenil-2-klór-7-metoxi-kinolint vagy 4-fenil-2-klór-kinazolint; illetve metil-(6-merkaptó-2,2-dimetil-haxanoát) helyett metil-(8-merkaptó-2,2-dimetil-oktanoát)-ot, etil-(9-merkaptó-nonanoát)-ot, etil-(6-merkaptó-hexanoát)-ot, etil-(8-merkaptó-oktanoát)-ot vagy metil-(8-merkaptó-oktanoát)-ot, a megfelelő termékeket kapjuk, amelyek közül néhányat az itt következő részben név szerint felsorolunk: metil-{8-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-tio]-2,2-dimetil-oktanoát}, amely színtelen olaj; etil-{9-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-tio]-nonanoát}, amely színtelen olaj; etil-{6-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-tio]-hexanoát}, amely színtelen olaj; etil-{8-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-tio]-oktanoát}, amely színtelen olaj; etil-{8-[(3-fenil-7-metoxi-kinolin-2-il)-tio]-oktanoát}, amely színtelen olaj; és metil-{8-[(4-fenil-kinolin-2-il)-tio]-oktanoát}, amely olaj.

28. példa

4-(2-Tienil)-2-kinolon

4,8 g 2-[2-(acetyl-amino)-benzoyl]-thiofén 60 ml etanollal készült oldatához 3,2 g nátriumetilátot adunk, és az elegyet 9 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ekkor további 0,5 g nátrium-etilátot adunk a reakcióelegyhez, újabb 10 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd 200 ml

jeges vízre öntjük, és a kivált csapadékot szűrjük. A szűrőn maradt anyagot előbb desztillált vízzel semlegesre mossuk, majd megmossuk még háromszor 50 ml acetonnal, azután vákuumban, 40 °C-on megszárítjuk. A terméket végül etanolból átkristályosítjuk, aminek eredményeképpen sárga, 262-264 °C-on olvadó, kristályos anyagot kapunk.

29. példa

6-(3,5-Difenil-fenoxi)-hexánsav

a) 3,5-Difenil-anizol

Bemérünk 34 ml 3 M dietil-éteres fenil-magnézium-bromid-oldatot, hozzáadunk 150 ml tetrahidrofuránt, majd az így kapott elegyhez argongáz alatt, 40 °C-on előbb 15 g 3,5-diklór-anizolt, azután 5,5 g [bisz(trifenil-foszfin)-nikkel(II)]-kloridot adunk. A reakcióelegyet, amely megfeketedik, 6 órán át 65 °C-on keverjük, majd ráöntjük 400 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatra. Az elegyet háromszor 150 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd a szerves oldószeres extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 20:0,1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, majd az így tisztított terméket 20 ml metanolból átkristályosítjuk. A kapott 3,5-difenil-anizol fehér, kristályos anyag, amelynek az olvadáspontja: 93-94 °C.

b) 3,5-Difenil-fenol

4,7 g 3,5-difenil-anizol és 5,3 g piridin-hidroklorid elegyét felmelegítjük 185 °C-ra és 5 óra hosszáig ezen a hőmérsék-

leten tartjuk. Lehűlés után a keletkezett terméket 100 ml di-
etil-éter és 120 ml víz között megoszlatjuk, elválasztjuk a szer-
ves fázist, vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül
bepároljuk. A párlási maradékot felszuszpendáljuk 50 ml hexánban,
majd kiszűrjük a terméket, amely fehér, szilárd anyag, az
olvadáspontja: 97 °C. Az így kapott 3,5-difenil-fenol tömege
3,75 g, a kitermelés 85 %.

c) Etil-[6-(4,5-difenil-fenoxi)-hexanoát]

300 ml N,N-dimetil-formamidban felszuszpenálunk 0,78 g 55 %-
os, ásványolajban diszergált nátrium-hidridet, majd hozzáadunk
2 g 3,5-difenil-fenolt 10 ml N,N-dimetil-formamidban oldva. Az
elegyet 5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, mialatt a
kezdetben élénk pezsgés megszűnik, majd 2,2 g etil-(6-bróm-
-hexanoát)-ot adunk hozzá, és folytatjuk a kevertetést szoba-
hőmérsékleten, éjszakán át. Ezt követően még 20 órán át 40 °C-on
keverjük a reakcióelegyet, azután lehűtjük, 100 ml jeges vízre
öntjük, és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egye-
sített szerves oldószeres extraktumot vízzel mossuk, nátrium-szul-
fáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, majd a párlási maradé-
kot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hex-
án és etil-acetát 92:8 arányú elegyével eluálva az oszlopot. I-
lyen módon 1 g etil-[6-(3,5-difenil-fenoxi)-hexanoát]-ot kapunk,
amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő re-
akciólépéshez.

d) 6-(3,5-Difenil-fenoxi)-hexánsav

Az 1. példában leírtakhoz hasonlóan járunk el, de itt 1 g
etil-[6-(3,5-difenil-fenoxi)-hexanoát]-ot, 0,22 g pasztillázott

kálium-hidroxidot, 5 ml vizet és 5 ml etanolt mérünk be, és az elegyet 2 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A nyersterméket 10 ml hexán és 2 ml etil-acetát elegyéből átkristályosítva, fehér, 104 °C-on olvadó kristályos termék formájában 0,5 g 6-(3,5-difenil-fenoxi)-hexánsavat kapunk. A kitermelés 54 %.

30. példa

6-[(4-Fenil-kinazolin-2-il)-oxi]-hexánsav

1,74 g, ε-kaprolaktonból előállított kálium-(6-hidroxihexanoát)-ot felszuszpendálunk 35 ml 60 °C-os szulfolánban, hozzáadunk 0,64 g 55 %-os, ásványolajban diszpergált nátrium-hidridet, majd az elegyet 30 perc alatt felmelegítjük 140 °C-ra, amikor is a pezsgés már megszűnik. Ekkor 3 g 4-fenil-2-klórkinazolint adunk a reakcióelegyhez, és folytatjuk a kevertést 140 °C-on további 2 óra hosszáig, majd lehűtjük, 500 ml vízre öntjük, ecetsavval semlegesítjük, végül háromszor 300 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, dietil-éter és metanol 95:5 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az oszlopról leoldott anyagot azután hexánnal mossuk és szűrjük, aminek eredményeképpen 0,4 g fehéres, 112-114 °C-on olvadó szilárd terméként kapjuk a 6-[(4-fenil-kinazolin-2-il)-oxi]-hexánsavat. A kitermelés 10 %.

31. példa

7-(3-Benzil-fenil)-6-hepténsav

Követve a 24. példában bemutatott eljárást, bemérünk 5,5 g trifenil-(6-karboxi-hexil)-foszfónium-jodidot, 1 g 3-benzil-benzaldehidet, 2,5 g kálium-(terc-butylát)-ot és 40 ml toluolt, majd az elegyet 50 °C-ra melegítjük és 1 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk. A nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hexán, etil-acetát és ecetsav 8:2:0.05 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 68 °C-on olvadó anyag formájában kapjuk a 7-(3-benzil-fenil)-6-hepténsavat.

A kiindulási vegyületként szolgáló 3-benzil-benzaldehidet hasonlóképpen állítjuk elő, mint a 3,5-difenil-anizolt, vagyis a 29. példában leírtak szerint járunk el, de 3,5-diklór-anizol helyett 23 g 2-(3-bróm-fenil)-1,3-dioxolánt, a 3 M dietil-éteres fenil-magnézium-bromid-oldat helyett 62 ml 3 M tetrahydrofurános benzil-magnézium-bromid-oldatot, valamint 0,87 g [bis-(trifenil-foszfín)-nikkel(II)]-kloridot és 200 ml tetrahydrofuránt mérünk be, majd a reagáltatás után következik a védőcsoport eltávolítása, amit 46 g 50-200 µm szemcseméretű szilikagél, 4,6 g 10 %-os vizes oxálsavoldat és 250 ml metilén-diklorid elegyével végzünk. Az így kapott 3-benzil-benzaldehid fehéres, szilárd termék.

32. példa

Metil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxil]-2,2-dimetil-hexanoát}

A 4. példában leírtak szerint járunk el, de itt 4 g 4,6-difenil-2-piridont, 5,8 g, a 108 592 számú európai szabadal-

mi leírásban közöltek alapján előállított metil-(6-bróm-2,2-dimetil-hexanoát)-ot és 2,3 g ezüst-karbonátot reagáltatunk 150 ml toluolban. A terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 95:5 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Ilyen módon barna olajat kapunk.

33. példa

6-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav

Követjük a 6. példában bemutatott eljárást, miszerint be-
mérünk 5 g metil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dime-
til-hexanoát}-ot, 1,1 g pasztillázott kálium-hidroxidot és 100
ml etanolt, majd a reakcióelegyet 24 órán át visszafolyatós hűtő
alatt forraljuk. A nyersterméket kromatográfiás eljárással szili-
kagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 8:2
arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen
115 °C-on olvadó, fehér kristályokat kapunk.

34. példa

Metil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-etil-hexanoát}

Az 5. példában meg³dottak szerint 2,8 g 4,6-difenil-2-piri-
dont, 5,4 g metil-(6-bróm-2-etil-hexanoát)-ot, amelyet az EP
108 592 számú európai szabadalmi leírásban közöltek analógiájára
metil-butirátból állítunk elő, és 1,6 g ezüst-karbonátot 100 ml
N,N-dimetil-formamidban reagáltatunk, 31 óra hosszat 100 °C-on,
majd további 40 órán át 120 °C-on tartva a reakcióelegyet. A
nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk,

nyomás alatt, hexán és etil-acetát 9:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így tisztított termék sárga olaj.

35. példa

2-Etil-6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxil]-hexánsav

A 6. példában bemutatott eljárást követve bemérünk 3,15 g metil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxil]-2-etil-hexanoát}-ot, 0,9 g pasztillázott kálium-hidroxidot, amelyet 20 ml desztillált vízben oldunk, és 100 ml etanolt, majd az elegyet 8 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A nyersterméket úgy tisztítjuk, hogy 40 ml 2:1 arányú hexán-etil-acetát elegyből kristályosítjuk át, aminek eredményeképpen 115 °C-on olvadó, fehér kristályokat kapunk.

36. példa

Etil-{6-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxil]-2-etil-2-metil-hexanoát}

Ugyanúgy járunk el, mint az 5. példában, de itt 3 g 4,6-difenil-2-piridont, 6,44 g etil-(6-bróm-2-etil-2-metil-hexanoát)-ot, amelyet K.E. Moeller szerint [Brenstoff-Chem. 47, 10 (1966)] állítunk elő, valamint 1,68 g ezüst-karbonátot reagáltatunk 110 ml N,N-dimetil-formamidban, 100 °C-on, 121 órán át. A terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 9:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Ilyen módon sárga olajat kapunk.

37. példa

6-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-etil-metil-
-hexánsav

A 6. példában közölt eljárást követjük, miszerint bemérünk 3,6 g etil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-etil-2-metil-hexanoát}-ot, 0,95 g pasztillázott kálium-hidroxidot, amelyet 20 ml desztillált vízben oldunk, és 50 ml etanolt, majd az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 120 órán át. A nyers-terméket előbb kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 75:25 arányú elegyével eluálva az oszlopot, majd 40 ml 2:1 arányú hexán-etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Az így kapott fehér, kristályos anyag olvadáspontja: 119-120 °C.

38. példa

Etil-{6-[(6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-
-2-il)-oxi]-2-metil-hexanoát}

Az 5. példában megadott eljárást követve bemérünk 2,5 g 6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-2-piridont, 4 g etil-(6-bróm-2-metil-hexanoát)-ot, 1,2 g ezüst-karbonátot és 100 ml N,N-dimetil-formamidot, 100 °C-ra melegítjük az elegyet és ezen a hőmérsékleten tartjuk 72 óra hosszáig. A terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 9:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így tisztított anyag sárgás olaj.

39. példa

6-[[6-Fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il]-
-oxil]-hexánsav

Követve a 6. példában bemutatott eljárást, bemérünk 2,6 g etil-{6-[[6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il]-
-oxil]-2-metil-hexanoát}-ot, 0,5 g pasztillázott kálium-hidroxidot, amelyet 10 ml desztillált vízben oldunk, és 150 ml etanolt, majd az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 4 órán át. A terméket 80 ml 5:3 arányú hexán-etil-acetát elegyből átkristályosítva tisztítjuk, aminek eredményeképpen 123-125 °C-on olvadó, fehér kristályokat kapunk.

40. példa

6-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxil]-2,2-dimetil-hexán-
nitril

Ugyanúgy járunk el, mint a 4. példában, de itt 6,3 g 4,6-difenil-2-piridont, 2,60 g 6-bróm-2,2-dimetil-hexánnitrilt, amelyet M.Larcheveque és munkatársai szerint [Bull. Soc. Chim. Fr., 1710 (1974)] állítunk elő, valamint 3,5 g ezüst-karbonátot reagáltatunk 300 ml toluolban. A terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 9,5:0,5 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Ilyen módon sárgás, szilárd anyagot kapunk, amelynek az olvadáspontja: 71 °C.

41. példa

5-{5-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxil]-1,1-dimetil-pentil}-1H-tetrazol

Követve a 9. példában megadott eljárást, bemérünk 3,5 g 6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánnitrilt, 2,4 g nátrium-azidot, 2 g ammónium-kloridot és 40 ml N,N-dimetil-formamidot, majd az elegyet 120 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 96 órán át. A terméket először kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, nyomás alatt, hexán és etil-acetát 9:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, majd az így tisztított anyagot felvesszük 100 ml dietil-éterben. A szuszpenziót szobahőmérsékleten keverjük 1 óra hosszáig, azután szűrjük, a szűrőn maradt terméket háromszor 30 ml dietil-éterrel mossuk, végül vákuumban megszárítjuk. Az így kapott fehér, szilárd anyag 160-162 °C-on olvad.

42. példa

Némely esetben a találmány szerinti vegyületek különböző sztereoizomerek formájában létezhetnek. A találmány ezen vegyületek körét nem kívánja egyik kitüntetett izomerre sem korlátozni, sőt, ellenkezőleg, a találmány felöleli a vegyületek tiszta izomer formáit és azok keveréseit egyaránt.

A találmány szerinti vegyületek sztereoizomerjeit a szakirodalomban bőségesen tárgyalt, jól ismert eljárásokkal választjuk szét. Ezen eljárások közül említhetjük a királis tölteten történő kromatografálást, ami akár magának a terméknek, akár valamely diasztereomer prekursorának tiszta izomerekként való előállítására alkalmas lehet. Ha például bemérünk 2 g (+)-2,10-kámforszulfátot, 0,44 g 50 %-os, ásványolajban diszpergált nátrium-hidridet és 20 ml toluolt, majd cseppenként beadagol-

juk 1,8 g 6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-metil-hexanoil-klorid 10 ml toluollal készített oldatát, az elegyet éjszakán át keverjük, azután 70 ml vízre öntjük, háromszor 70 ml toluollal extraháljuk, végül az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, 0,7 g 1:1 arányú diasztereomer keverék formájában kapjuk az N-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-metil-hexanoil}-(1R,5S)-2,10-kámforszultámat.

Ezt követően a diasztereomereket királis tölteten, nagy-nyomású-folyadékkromatográfiás eljárással [CHIRACel OD; 1 ml/perc; a nyomás = 49 bar; az eluens: heptán és etanol 95:5 arányú elegye; retenciós idő: 9.84 és 12,01 perc] választjuk el, majd ismert módon [Tetrahedron Letters 30, 5603 és 6009 (1989)], külön-külön elhidrolizáljuk azokat, aminek eredményeképpen a megfelelő 6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-metil-hexánsavat kapjuk tiszta sztereoizomerek formájában.

43. példa

Biológiai vizsgálatok

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek kifejezetten erős leukotrién B₄ antagonistá hatást mutatnak, következésképpen gyulladásos és allergiás betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók. Ismereteink szerint az LTB₄ különböző kóros állapotokkal - ilyenek például a reumatoid arthritis, a köszvény, a pszoriázis és a gyulladásos bélbántalmak - hozható kapcsolatba, tehát az LTB₄ antagonistá tulajdonságú hatóanyagoknak ezen betegségek

leküzdésében szerepük lehet. Az (I) általános képletű vegyületek és sóik különösen eredményesen használhatók a csontizületi bántalmak területén. Az új hatóanyagok az LTB_4 -receptorokhoz való affinitásuknál fogva képesek az agonista hatást a receptorok szintjén gátolni.

A találmány szerinti vegyületeknek a leukotrién B_4 receptorokkal szemben mutatott affinitását J.B. Cheng [J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics 236, 126 (1986)] ilyen irányú kísérleteinek felhasználásával tengerimalacok lépéből izolált membránon, a tríciummal jelölt leukotrién B_4 kötődésére gyakorolt hatás alapján határoztuk meg. Azt találtuk, hogy ilyen módszerrel vizsgálva, a találmány szerinti vegyületek IC_{50} -értékei mintegy 0,5 és 5000 nM koncentrációnak felelnek meg.

A leukotrién B_4 antagonistá hatás vizsgálatára felhasználtuk továbbá P.Sirois és munkatársai [Pharmacology 31, 225-236 (1985)] módszerét, amely tengerimalac tüdőszövetek leukotrién B_4 által kiváltott kontrakciójának antagonizálásán alapszik. Ezzel a módszerrel is igazolni lehetett a találmány szerinti vegyületek leukotrién B_4 antagonistá hatását. A koncentrációértékek, amelyeknél ez a hatás jelentkezett, hozzávetőlegesen az 1 és 10 000 nM közötti tartományba estek.

A vizsgálati eredmények alapján a találmány szerinti vegyületek hatékony leukotrién B_4 antagonistáknak tekinthetők, a számszerű eredményeket néhány vegyületre vonatkozóan az 1. és 2. táblázatban közöljük.

1. táblázat

A vegyület neve	IC ₅₀ (nM)	
	Cheng:	Sirois:
6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsav	3	300
6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil- -hexánsav	5	10
7-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-heptánsav	25	1300
5-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-valériánsav	50	2000
4-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-vajsav	300	
7-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil- -heptánsav	15	30
6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-metil- hexánsav	4	10
6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-etil- -hexánsav	3	70
6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-etil-2- -metil-hexánsav	17	30
8-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil- -oktánsav	22	
metil-{6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]- -hexanoát}	10	>10 000
6-{[6-fenil-4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il]- -oxi}-hexánsav	10	1 000

6-{{6-fenil-4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il}-		
-2,2-dimetil-hexánsav	100	
etil-[6-{{4-fenil-6-(4-klór-fenil)-piridin-2-il}-		
-oxi}-hexanoát	5000	
6-{{4-fenil-6-(4-klór-fenil)-piridin-2-il}-		
-oxi}-hexánsav	1000	
6-{{6-fenil-4-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-		
-oxi}-hexánsav	15	1100
6-{{6-fenil-4-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-		
-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav	50	170
6-{{6-fenil-4-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-		
-oxi}-2-metil-hexánsav	4	20
6-{{4-fenil-6-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il}-		
-oxi}-hexánsav	1000	
6-{{4-fenil-6-[4-(trifluor-metil)-fenil]-piri-		
din-2-il}-oxi}-hexánsav	1200	
6-{{4,6-bisz(4-klór-fenil)-piridin-2-il}-		
-oxi}-hexánsav	1200	
6-{{4-fenil-6-(4-tolil)-piridin-2-il}-		
-oxi}-hexánsav	300	
6-{{6-(4-klór-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-piri-		
din-2-il}-oxi}-hexánsav	1200	> 10000
6-{{4-(4-klór-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-piri-		
din-2-il}-oxi}-hexánsav	1700	
6-{{6-fenil-4-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il}-		
-oxi}-hexánsav	10	1700

6-{{6-fenil-4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav	110	
6-{{6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav	8	200
6-{{6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-hexánsav	2	30
6-{{4,6-bisz(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav	3000	
6-{{6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav	3	800
6-{{6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dimetil-hexánsav	7	300
6-{{4-fenil-6-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav	30	1700
6-{{4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav	3	60
6-{{4-fenil-6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav	500	
6-{{4-(3,4-diklór-fenil)-6-fenil]-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav	500	
6-{{6-fenil-4-(4-tolil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav	15	100
6-{{6-fenil-4-(3-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav	4	
nátrium-6-{{4-fenil-6-(2-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-hexánsav	1,8	200

6-{{6-fenil-4-(2-klór-fenil)-piridin-2-il}- -oxi}-hexánsav	200	
6-{{6-fenil-4-(3-klór-fenil)-piridin-2-il}- -oxi}-2-metil-hexánsav	5,5	1000
6-{{6-fenil-4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il}- -oxi}-2-metil-hexánsav	5,5	70
6-{{6-fenil-4-(3-klór-fenil)-piridin-2-il}- -oxi}-2,2-dimetil-hexánsav	13	1000
6-{{4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il}- -oxi}-2-metil-hexánsav	4	6
6-{{4-fenil-6-(2-fluor-fenil)-piridin-2-il}- -oxi}-2,2,-dimetil-hexánsav	5	80
6-{{4-fenil-6-(3-fluor-fenil)-piridin-2-il}- -oxi}-hexánsav	4	150
6-{{6-fenil-4-(3-fluor-fenil)-piridin-2-il}- -oxi}-hexánsav	3	200
6-{{6-fenil-4-(4-fluor-fenil)-piridin-2-il}- -oxi}-2-metil-hexánsav	1,7	60
6-{{4-(4-fluor-fenil)-6-(2-fluor-fenil)-piri- din-2-il}-oxi}-hexánsav	10	1000
6-{{6-fenil-4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il}- -oxi}-2-metil-hexánsav	5	20
6-{{6-fenil-4-[4-(metil-tio)-fenil]-piridin-2- -il}-oxi}-hexánsav	10	3000
6-{{6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piri- din-2-il}-oxi}-hexánsav	1	5

6-[[6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il]-oxi]-2-metil-hexánsav	7	2,5
6-[[6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il]-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav	7	140
6-[[6-fenil-4-(3-tolil)-piridin-2-il]-oxi]-hexánsav	15	
6-[[6-fenil-4-(4-tolil)-piridin-2-il]-oxi]-2-metil-hexánsav	13	20
6-[[4-[4-(dimetil-amino)-fenil-6-fenil-piridin-2-il]-oxi]-hexánsav	30	6000
6-[[6-fenil-4-(4-nitro-fenil)-piridin-2-il]-oxi]-hexánsav	50	
6-[[4-fenil-6-(2-tienil)-piridin-2-il]-oxi]-hexánsav	50	300
6-[[4-fenil-6-(2-tienil)-piridin-2-il]-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav	15	1000
6-[[4-fenil-6-(3-tienil)-piridin-2-il]-oxi]-hexánsav	10	1000
6-[[4-fenil-6-(3-tienil)-piridin-2-il]-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav	5	100
6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-hexánsav	700	
6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-2-metil-hexánsav	550	
6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav	150	
2-etil-6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-2-metil-hexánsav	110	
7-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-heptánsav	1800	

8-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-oktánsav	2000
6-[[4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi]-hexánsav	30
6-[[4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi]-2-me- til-hexánsav	30
2-etil-6-[[4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi]- -hexánsav	200
6-[[4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi]-2,2-dime- til-hexánsav	15
6-[[4-(3-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi]-2,2-dime- til-hexánsav	1100
6-[[4-(2-fluor-fenil)-kinolin-2-il]-oxi]-2,2-dime- til-hexánsav	800
6-[[4-(4-fluor-fenil)-kinolin-2-il]-oxi]-2,2-dime- til-hexánsav	150
6-[[4-(3,4-diklór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi]-2,2- -dimetil-hexánsav	3500
6-[(4-fenil-6-klór-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-dime- til-hexánsav	2500
6-[(4-fenil-7-klór-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-dime- til-hexánsav	2000
2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitro-fenil)-kinolin-2-il]- -oxi]-hexánsav	150
2,2-dimetil-6-[[4-(3-metoxi-fenil)-kinolin-2-il]- oxi]-hexánsav	300
2,2-dimetil-6-[[4-(4-metoxi-fenil)-kinolin-2-il]- -oxi]-hexánsav	10

2-metil-6-{{[4-(4-metoxi-fenil)-kinolin-2-il]- -oxi}-hexánsav	16	
2,2-dimetil-6-{{[4-(3-tolil)-kinolin-2-il]-oxi}- -hexánsav	3500	
2,2-dimetil-6-{{[4-(4-tolil)-kinolin-2-il]- oxi}-hexánsav	30	
6-[(4-fenil-7-metil-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-di- metil-hexánsav	2000	
2,2-dimetil-6-{{[4-[4-(trifluor-metil)-fenil]- -kinolin-2-il]-oxi}-hexánsav	300	
6-{{[4-[4-(dimetil-amino)-fenil]-kinolin-2-il]- -oxi]-2,2-dimetil-hexánsav	30	
2,2-dimetil-6-{{[4-(2-tienil)-kinolin-2-il]- -oxi}-hexánsav	200	
6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánamid	160	>10000
5-{5-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-pentil}- -1H-tetrazol	10	10
5-{5-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-1,1-di- metil-pentil}-1H-tetrazol	7	20
5-{5-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-pentil}- -1H-tetrazol	500	
5-{5-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-1,1-dimetil- -pentil}-1H-tetrazol	400	
5-[5-{{[4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi}-1,1- -dimetil-pentil}-1H-tetrazol	30	
5-[5-{{[4-(4-klór-fenil)-kinolin-2-il]-oxi}-pen- til}-1H-tetrazol	25	

nátrium- [{3- [(4,6-difenil-piridin-2-il-oxi)- -propoxi]-acetát]	100	
6- {[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]- -oxi}-tetrazol	2	40
6- {[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}- -2-metil-hexánsav	5	20
6- {[4-(4-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}- -2,2-dimetil-hexánsav	10	1
6- {[4-(3-amino-fenil)-6-fenil-piridin-2-il]-oxi}- -hexánsav	12	
6- {[4-(4-amino-fenil)-kinolin-2-il]-oxi}-2,2-dime- til-hexánsav	40	
6- {[6-fenil-4-[4-(metil-amino)-fenil]-piridin- -2-il]-oxi]-hexánsav	5	150
6- {[6-fenil-4-[4-(izopropil-amino)-fenil]-piridin- -2-il]-oxi]-hexánsav	22	
6- {[4-[4-(benzil-amino)-fenil]-6-fenil-piridin- -2-il]-oxi]-hexánsav	4000	
6- {[6-fenil-4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-piridin- -2-il]-oxi]-hexánsav	150	
2,2-dimetil-6- {[4-[4-(metil-amino)-fenil]-6-fenil- -piridin-2-il]-oxi]-hexánsav	8	
6- {[6-(2-klór-fenil)-4-[3,4-(metilén-dioxi))-fenil]- -piridin-2-il]-oxi]-2-metil-hexánsav	2	
5- {5- {[6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin- -2-il]-oxi]-pentil}-1H-tetrazol	2	

6-[(4-fenil-3-metil-kinolin-il)-oxi]-2,2-dimetil- -hexánsav	8000	
6-[(4-fenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsav	900	
6-[(4-fenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexán- sav	40	3000
6-{[4-(4-klór-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-2,2-dime- til-hexánsav	20	
6-{[6-(terc-butil)-4-fenil-piridin-2-il]-oxi}-hexán- sav	300	2000
6-{[6-(terc-butil)-4-fenil-piridin-2-il]-oxi}-2,2- -dimetil-hexánsav	40	1000
6-[(4-fenil-6-metil-piridin-2-il)-oxi]-hexán- sav	200	
6-[(4-fenil-6-metil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dime- til-hexánsav	10	
6-[(6-ciklopropil-4-fenil-piridin-2-il)-oxi]- -hexánsav	40	
6-[(6-ciklopropil-4-fenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2- -dimetil-hexánsav	4	200
6-[(4-fenil-6-metil-kinolin-2-il)-oxi]-2,2-di- metil-hexánsav	5000	
4-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-vajsavanilid	>1000	
4-{[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-metil}- -benzoesav	350	10000
N-{4-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-butiril}- -glicin	16	
6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsav	150	

6-[(4,6-difenil-pirimidin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav	10	1000
6-[(5,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav	10000	
nátrium-{8-[(5,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-oktanoát}	10000	
8-{[5,6-bisz(metoxi-fenil)-piridin-2-il]-oxi}-oktánsav	3000	
6-[(6-fenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav	2000	
nátrium-{8-[(6-fenil-piridin-2-il)-oxi]-oktanoát}	6000	
8-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-oktánsav	2500	
8-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-oxi]-oktánsav	8500	
6-{[4,5-bisz-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-oxi}-hexánsav	8000	
6-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-tio]-hexánsav	8000	
nátrium-{8-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-tio]-oktanoát}	3000	
6-(3,5-difenil-fenoxi)-hexánsav	8	
7-(3-benzil-fenil)-6-hepténsav	10000	
7-(3-benzil-fenil)-6-heptánsav	7000	
nátrium-{8-[(4-fenil-kinazolin-2-il)-tio]-oktanoát}	9000	

2. táblázat

A vegyület neve	A kötődés gátlása 10 μ M koncentrációnál Cheng szerint %-ban
-----------------	--

1-{6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-oxi]-hexanoil}- -pirrolidin	12
7-(4-fenil-kinolin-2-il)-6-hepténsav	27
7-(4-fenil-kinolin-2-il)-hepténsav	36
6-[(4-fenil-kinolin-2-il)-tio]-2,2-dimetil- -hexánsav	33
2,2-dimetil-6-{[4-(2-metoxi-fenil)-kinolin- -2-il]-oxi}-hexánsav	36
6-[(4-fenil-6-metoxi-kinolin-2-il)-oxi]- -hexánsav	30
nátrium-{8-[(4-fenil-kinolin-2-il)-tio]- -oktanoát}	31
6-{[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-fenil-piridin-2- -il]-oxi}-hexánsav	21
6-{[6-fenil-4-(4-karboxi-fenil)-piridin-2-il]- -oxi}-hexánsav	32
6-{[4-(3,5-dimetoxi-fenil)-6-fenil-piridin- -2-il]-oxi}-hexánsav	50
6-[(5,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsav	15

6-[(5,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-hexánsav	15
6-[[5,6-bisz(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il)- -oxi]-hexánsav	37
6-[[4,5-bisz(4-klór-fenil)-pirimidin-2-il)- -oxi]-hexánsav	48
7-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-oxi]-heptánsav	22
6-[(4,5-difenil-pirimidin-2-il)-oxi]-hexánsav	35

Azt is megállapítottuk, hogy a találmány szerinti vegyületek további kedvező tulajdonsága a nagyon kis mértékű toxicitás. Egéren vizsgálva orális adásnál a toxicitási értékek általában 200 mg/kg felett vannak.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek hatékonyságát további tesztekben is vizsgálhatjuk. A leukotrién B₄ tengerimalacoktól származó polimorfonukleáris membránhoz való kötődésének vizsgálatával megállapíthatjuk a hatóanyagok kötődési tulajdonságait az LTB₄-receptorokhoz. Azokat a vegyületeket, amelyek ebben a tesztben aktívnak bizonyultak, további szűrővizsgálatnak vethetjük alá tengerimalacoktól származó polimorfonukleáris sejtek LTB₄ által kiváltott aggregációjára gyakorolt hatás alapján. Az LTB₄ okozta aggregáció vizsgálata kifejezetten a vegyületek antagonistá tulajdonságainak meghatározására szolgál.

A vegyületek in vivo hatékonyságának megállapítására egy

további tesztet alkalmazunk, amely az LTB_4 mediátoranyaggal kiváltott bőrhólyagosodás gátlásán alapszik.

$[\text{}^3\text{H}]$ - LTB_4 tengerimalacok polimorfonukleáris fehér-
vérsejtjeiből származó membránhoz való kötődésének gátlása

A vizsgálati anyag előkészítése:

A vizsgálni kívánt hatóanyagból a legmagasabb alkalmazandó koncentrációnál százszor töményebb oldatot készítünk. Az oldatból sorozathígítással olyan töménységű oldatokat állítunk elő, amelyek koncentrációja százszorosa a méréshez használandó oldatokénak. A vegyületeket általában dimetil-szulfoxidban oldjuk. Ha valamelyik anyag nem akarna dimetil-szulfoxidban oldódni, akkor ultrahang-kezeléssel és melegítéssel segíthetjük elő az oldódást, de használhatunk az oldatkészítéshez etanolt is. A méréshez használt oldatokban a dimetil-szulfoxid vagy az etanol végső koncentrációja 1,0 vagy 2,0 térfogatszázalék, ilyen töménységben ezeknek az oldószereknek a specifikus kötődést befolyásoló hatása elhanyagolhatóan kicsi, nem mérhető.

A receptorokat tartalmazó membránfrakció elkészítése:

Megfelelő számú polimorfonukleáris fehérvérsejt (PMN-leukocita) kinyerése végett 25-30 darab 250-350 g tömegű, hím, Hartley tengerimalacot intraperitoneálisan 6-6 ml 8 %-os nátrium-kazeinát-oldattal kezelünk. 18-24 óra múlva a tengerimalacokat lefejezzük, a hasüregeket 15-15 ml úgynevezett izolációs pufferoldattal átmoszuk, majd a mosófolyadék 200 g-vel 10 percig folytatott centrifugálása által a sejteket elkülönítjük. Az esetleg jelen lévő vörösvértestektől hipotóniás lízissel sza-

badulhatunk meg, azután a sejteket ismét felszuszpendáljuk izolációs pufferoldatban, és az elsővel azonos módon centrifugáljuk a szuszpenziót, majd gézrétegen szűrjük és újból centrifugáljuk. Az így kapott pelletet most már úgynevezett szonikációs pufferoldatban szuszpendáljuk, és a sejtszuszpenzió koncentrációját 10^8 sejt/ml értékre állítjuk be. Ezt követően a sejteket jeges hűtés közben ötször egymás után egyperces időközökkel 30-30 másodpercig kezelve a szuszpenziót, elroncsoljuk. A homogenizátumot $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 10 percig 200 g-vel centrifugáljuk, majd a felülúszó kimért részeit nagyfordulatszámú centrifugacsövekbe töltjük, három tengerimalacra egy csövet számítva. A csövekbe töltött folyadékot ezúttal $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 49 000 g-vel centrifugáljuk 15 percen át, majd a pelletet ismét felszuszpendálva, háromszor 5 másodpercig, 20 másodperces szüneteket tartva, ultrahanggal kezeljük. A szuszpenziót ezután még egyszer centrifugáljuk $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, 50 000 g-vel, 20 percig, és az így kiülepített pelletet tároljuk $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, akár 3 hónapig is.

A kötődési vizsgálatokhoz szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni a membránpreparátumot és 9 ml mérési pufferoldatban szuszpendáljuk, ha szükséges ultrahangkezelést alkalmazunk.

Kötődési vizsgálatok:

A kísérlethez 16 x 100 mm-es csöveket használunk, és minden egyes cső a következőket tartalmazza:

345 μl mérési pufferoldat

5 μl hatóanyagot tartalmazó oldat vagy csak oldószer

50 μl [^3H]-LTB₄ (0,50 nM)

100 μl fehérjekészítmény (0,2 mg)

Az inkubálást vízfürdőben, 30°C-on végezzük 40 percig. A kísérletet a [^3H]-LTB₄-oldat hozzáadásával indítjuk el, a mintákat a méréshez egy Brandel M24 Harvester berendezés segítségével készítjük elő, a csöveket összesen 19 μl hideg mosó pufferoldattal öblítjük át.

A szűrletet 7 ml-es műanyag szcintillációs küvettába töltjük, 6 ml szcintillációs folyadékot (például Scintiverse^R) adunk hozzá, azután a mintákat a lecsengés végett 12 órán át állni hagyjuk, majd trícium mérésére beállított folyadékszscintillációs számológéppel meghatározzuk a radioaktivitást.

A megfelelő kontrollértékek felvételéhez elvégezzük a következő méréseket:

- a) Teljes kötődés - a minta hatóanyagot nem tartalmaz, azonos térfogatú pufferoldattal helyettesítjük.
- b) Nemspecifikus kötődés - izotóp nélküli, úgynevezett hideg ligandumot adunk a mintához 1 mM koncentrációban.
- c) Oldószerhatás - ha a vizsgálandó hatóanyagot valamilyen oldószerben oldottuk, akkor a teljes kötődést és a nemspecifikus kötődést olyan mintákkal mérjük, amelyek hatóanyagot nem, csak adott mennyiségű oldószert tartalmaznak.

Számítások:

A specifikus kötődés megfelel annak a radioligandum-mennyiségnek, amelynek kötődését az ezerszeres feleslegben vett, izotópot nem tartalmazó ligandum megakadályozza, vagyis a teljes kötődés értékéből kivonjuk a nemspecifikus kötődés értékét. A kötődéssel kapcsolatosan az adatok értékelését Scatchard-analízis

segítségével végezzük.

A specifikus kötődésre gyakorolt gátló hatást, azaz a specifikusan kötött ligandum mennyiségében a vizsgált anyag hatására megmutatkozó csökkenést az alábbi képlettel számoljuk:

$$\frac{SB_C - SB_T}{SB_C} \times 100$$

ahol SB_C a specifikusan kötött ligandum mennyisége a vizsgált hatóanyag távollétében; SB_T pedig a specifikus kötődés mértéke a vizsgált anyag jelenlétében. Az IC_{50} -értékeket - ez jelenti azt a koncentrációt, amely a specifikus kötődés 50 %-os gátlásához szükséges - grafikus analízissel határozzuk meg a különböző koncentrációnál mért értékekből megszerkesztett egyenes alapján.

A vizsgálat során kapott eredmények értékeléséből megállapítható volt, hogy a találmány szerinti vegyületek számottevő befolyást gyakorolnak az LTB_4 receptorkötődési tulajdonságaira, aminek alapján a vegyületek gyulladásos és allergiás betegségek kezelésére alkalmas hatóanyagként hasznosíthatók.

LTB_4 által kiváltott bőrhólyagképződés tengerimalacokon

A leukotrién B_4 a sejtes gyulladásos folyamatok mediátoranyagaként ismert, a polimorfonukleáris leukociták és makrofágok általa indukált kemokinézise és kemotaxisa jelentősen hozzájárul az akut gyulladásos folyamatok vaszkuláris összetevőjéhez.

Az itt ismertetendő tesztben tengerimalacok bőrébe, a há-

tukon, 0,1 ml 10 mg/ml koncentrációjú LTB_4 -oldatot fecskendezünk, aminek következtében hólyagosodás lép fel. Ez a hólyagosodás jól láthatóvá válik, ha előzőleg 1 %-os Evans-kék festéket kapnak az állatok intravénásan. Az LTB_4 beadását követően a tengerimalacokat szén-dioxid belélegeztetésével megöljük és a hátbőrön, a kezelés helyén keletkezett elváltozást összehasonlítjuk azzal, amelyet a hatóanyagot nem tartalmazó vivőanyag befecskendezése okozott.

A tengerimalacok előkészítése:

A tengerimalacokat a kísérlet kezdete előtt 5-7 nappal elkülönítjük, majd közvetlenül a megelőző napon a hátukat, valamint a hátsó combjukat óvatosan megborotváljuk, vigyázva arra, nehogy a bőrt bevágjuk. A borotválás után az állatok táplálékot már nem kapnak, vizet azonban adunk nekik. A vizsgálat napján a tengerimalacokat lemérjük, és azonosító jellel látjuk el őket, 1-től 5-ig megszámozva minden egyes csoport tagjait. A csoportok összeállítása véletlenszerű kiválasztással történik.

A vizsgálati anyagok előkészítése és beadása:

Az orális vivőanyag polietilén-glikol (PEG 400) a testtömegre számítva 2 ml/kg mennyiségben, valamint 0,5 % tömegkoncentrációjú metocell, ennek mennyisége 10 ml/kg. Egy Branson-féle készülékben a szuszpenziót ultrahanggal kezeljük, így biztosítani lehet a vizsgálati anyag egyenletes eloszlását.

Parenterális beadáshoz a kísérleti anyagokat fiziológiás sóoldatban oldjuk, 0,1 M sósavval vagy 0,1 M nátrium-hidroxid-oldattal segítve elő az oldódást, majd azután az oldat pH-ját

a semlegeshez közeli értékre állítjuk.

Bár a vizsgálati anyagot rendszerint orálisan adjuk, más beadási mód, például intravénás, intraperitoneális vagy szubkután injekció szintén szóba jöhet.

A leukotrién B₄ előkészítése intradermális
injekcióhoz

Az LTB₄ mediátoranyagot 50 mg/ml koncentrációjú etanolos törzsoldatban vásároljuk és felhasználásig -80 °C-on tároljuk. Pasteur-pipetta segítségével a törzsoldatot vagy annak egy részét átviesszük egy 10 ml-es üvegküvetába, és lassú, egyenletes argongáz áramban szárazra pároljuk.

Borjúalbuminból fiziológiás sóoldattal és foszfátpufferrel 0,25 %-os oldatot készítünk, majd a frissen készült oldaton argongázt buborékoltatunk át mintegy 5 percig, mialatt az telítődik. Ezt az argongázzal telített vivőanyagot használjuk azután arra, hogy a törzsoldat bepárlásával kapott LTB₄ maradékból 10 mg/ml koncentrációjú munkaoldatot készítsünk. Az LTB₄ munkaoldatot gumidugóval lezárt fiolában, olvadó jégben tartjuk a kísérlet egész időtartama alatt.

Evans-kék festékoldat készítése:

Mivel az Evans-kék festék a plazmafehérjékhez kötődve jól értékelhető markerként viselkedik, ezt választottuk a kísérletekhez, hogy megkönnyítsük a keletkezett bőrhólyagosodás megfigyelését és pontos mérését. A festéket 0,9 % tömegkoncentrációjú, fiziológiás sóoldatban oldjuk olyan mennyiségben, hogy 1% tömegkoncentrációjú oldatot kapjunk. A kísérlethez ezután előkészí-

tűnk annyi 1,2 cm hosszú, 27-es tűvel ellátott, 1 ml-es, egyszer használatos műanyag fecskendőt, ahány állaton a kísérletet el akarjuk végezni.

A kísérlet leírása:

A vizsgálati anyagot, illetve a megfelelő kontrollanyagot egy 16-os, mintegy 7,5 cm hosszú kanülön keresztül orálisan adjuk az állatoknak. Közvetlenül a vizsgálati anyag beadása után a tengerimalacok 1 ml 1 %-os Evans-kék-oldatot kapnak intravénásan az előzetesen leborotvált bal- vagy jobboldali comb vénájába. Az injekció beadására a legalkalmasabb eszköz egy 27-es, 1,2 cm hosszú tűvel ellátott műanyag fecskendő. A festékoldat beadását követően az állatok bőrébe, a hát középvonalában 2 helyre, egyenként 0,1 ml 1 mg/0,1 ml koncentrációjú, argongázzal telített LTB_4 oldatot fecskendezünk, és ugyanilyen oldatot, de LTB_4 nélkül, vagyis foszfátpufferrel kiegészített fiziológiás sóoldattal készült, 0,25 %-os borjúalbumin-oldatot fecskendezünk kontrollként az állatok bőrébe egy harmadik helyen.

Két órával a leukotrién B_4 beadása után a kísérleti állatok szén-dioxid belélegeztetéssel megöljük. Ez úgy történik, hogy a ketrecre, amelyben az állatokat elhelyeztük, műanyagból készült zsákot húzunk, és belevezetjük a palackból a szén-dioxidot. A fulladás mintegy 5 perc alatt bekövetkezik. A halál beállta után az állatok bőrén a befecskendezés helyét jól megvilágításban megvizsgáljuk, és megmérjük a keletkezett bőrhólyagok két merőleges átmérőjét. Az egyes hólyagok területét az alábbi képlet alapján számítjuk ki: $terület = \pi r^2$.

Az eredmények kiszámítása és statisztikai értékelése:

Minden egyes kísérleti állat esetében kiszámítjuk a két injekció helyén keletkezett bőrhólyag területének átlagát, és azt korrigáljuk a vivőanyag, azaz a 0,25 %-os, foszfátpufferrel és fiziológiás sóoldattal készült borjúalbumin-oldat okozta elváltozás méretével. Az egyes állatcsoportokra kiszámítjuk az átlagértékeket és a statisztikai szórást.

A hatóanyaggal kezelt állatoknál az okozott gátlást a kontrollcsoportra vonatkoztatva, %-ban kifejezve, a következő egyenlet alapján számítjuk:

$$\frac{\text{átlagos hólyagterület}_{(\text{kontroll})} - \text{átlagos hólyagterület}_{(\text{kezelt})}}{\text{átlagos hólyagterület}_{(\text{kontroll})}}$$

$$\text{átlagos hólyagterület}_{(\text{kontroll})}$$

A kísérletet több dózisszinten elvégezve, a dózis-hatás görbének megszerkesztésekor az y tengelyre visszük fel a %-ban kifejezett gátlás értékét, az x tengelyre pedig a dózis logaritmusát - lineáris regressziójával kapott egyenes segítségével meghatározzuk az ED₅₀ értékét, vagyis azt a dózist amely 50 %-os gátlást okoz:

$$y(50) = bx + m$$

ahol $y(50)$ = az 50 %-os gátlásnak megfelelő érték

x = a vizsgált anyag dózisa

b = a görbe meredeksége

m = a tengelymetszet.

Az így megállapított ED_{50} -értékre a 95 %-os megbízhatósági határokat a regresziós egyenes egyenletéből Litchfield és Wilcoxon szerint számítjuk ki, ahol:

$$ED_{25} = y(25) = bx + m,$$

$$ED_{75} = y(75) = bx + m \text{ és}$$

$$S = \frac{(ED_{75}/ED_{50}) + (ED_{50}/ED_{25})}{2}$$

Az S "slope function" értékét - ami tulajdonképpen meredekséget jelent, de a szakmai zsargon csak a módszer eredeti leírójától átvett angol kifejezést használja - alkalmazzuk az úgynevezett limitfaktor kiszámításához, minthogy $fED_{50} = s^{2,77/\sqrt{N}}$. A kitevőben a 2,77 konstans egy becsült, tapasztalati érték, a gyökjel alatt N az összes dózisszinten elvégzett vizsgálatokhoz felhasznált állatok száma; és fDE_{50} az a faktor, amelyet a felső (RU) és alsó (RL) limitértékek meghatározására használunk a következők szerint: $RU = ED_{50} \times fED_{50}$; és $RL = ED_{50} : fED_{50}$.

Azt, hogy egy adott vizsgálati anyag által okozott gátlás statisztikailag szignifikáns vagy sem, két oldalas Student t pró-

ba alkalmazásával állapítjuk meg.

Validálás és a specifikusság vizsgálata:

Az egy-egy helyre befecskendezett, 1 mg leukotrién B₄ mediátoranyagot tartalmazó 0,1 ml oldatot a reprodukálhatóság, az érzékenység és a keletkezett bőrhólyag méretének megállapítása szempontjából egyaránt megfelelőnek találtuk. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az LTB₄ hatására keletkezett bőrhólyagosodás mérete és a befecskendezett dózis között közvetlen összefüggés állapítható meg.

Az LTB₄ bőrbe fecskendezése utáni kétórás várakozási időt találtuk rutinvizsgálatokhoz a leginkább alkalmasnak. Azok a kísérletek, amelyeket az időtartam megállapítása céljából végeztünk, egyértelműen azt eredményezték, hogy a jó mérhetőség és a reprodukálhatóság követelményének a kétórás inkubációs idő éppen megfelel.

Az eredményeket tekintve megállapíthatjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek ebben a tesztben is értékelhető LTB₄ antagonistá hatást mutattak.

Tengerimalacból izolált polimorfonukleáris fehérvérsejtek aggregációja

Egy további vizsgálatot is elvégezhetünk a találmány szerinti vegyületek LTB₄ antagonistá hatásának kimutatására. Ez a teszt a tengerimalacokból származó polimorfonukleáris fehérvérsejtek aggregációján alapszik, és a menete a következő:

Polimorfonukleáris leukociták izolálása tengerimalacból:

Szén-dioxiddal vagy dietil-éterrel enyhén elkábított 2 hím, 250-300 g tömegű tengerimalacot 6-6 ml fiziológiás sóoldattal készült, 6 %-os nátrium-kazeinát-oldattal kezelünk intraperitoneálisan. Másnap, az injekció beadását követő 18-24 óra múlva az állatokat lefejezzük vagy szén-dioxid belélegeztetésével megöljük.

A has középvonalában ejtett vágás mentén eltávolítjuk a bőrt, majd 13 ml Hanks-féle pufferoldatot - ez 500 ml 10 mM etilén-diamin-tetraecetsav-oldatot (EDTA) és 500 ml Hanks-oldatot tartalmaz -, valamint 2 ml 7 %-os nátrium-citrát-oldatot fecskendezünk a hasüregbe. Az állatot ötször egymás után a hátára, illetve visszafordítjuk, majd a hasfalán, a középvonal baloldalán kis bemetszést ejtünk, vigyázva arra, hogy látható eret ne vágjunk át. Pasteur-pipetta segítségével, amelyet előzőleg lángban felízzítunk, a hasüregbe fecskendezett pufferoldatot a sejtekkel együtt átvisszük két kimosott Nalgene (Oak Ridge) centrifugacsőbe, hozzávetőlegesen egyenlő részekre osztva a szuszpenziót, majd citráttartalmú Hanks-féle pufferoldattal kiegészítjük a csövek tartalmát 50 ml-re és percenként 4000 fordulattal 10 percig centrifugáljuk.

Az egyes csövekbe kiüledett pelletet először 1 ml citráttartalmú Hanks-pufferoldattal újból szuszpendáljuk, majd ugyanezzel a pufferoldattal 50 ml-re hígítjuk, és a sejtsuszpenziót 30 percig egy Hema-Tek rázógépben szobahőmérsékleten inkubáljuk. Ezt követően két réteg gézen átszűrjük a sejtsuszpenziót egy műanyag edénybe, így módon eltávolítva a polimorfonukleáris sejt-

aggregátumokat, majd a szűrletet újabb, kimosott, 50 ml-es Nal-gene centrifugacsövekbe töltjük.

Ezuttal 5 percig centrifugálunk, majd a sejteket 50 ml azonos összetételű, friss pufferoldatban ismét felszuszpendáljuk, azután megint centrifugáljuk a szuszpenziót, és ekkor 3 ml citráttartalmú Hanks-pufferoldatban szuszpendáljuk a sejteket. Minden egyes centrifugálás után úgy járunk el, hogy a sejteket először a megfelelő friss pufferoldat 1 ml-nyi mennyiségben szuszpendáljuk. Az ily módon kimosott sejteket tartalmazó szuszpenzióból ismert mennyiséget veszünk ki, ezt 50-szeresre hígítjuk, majd mikroszkóp alatt, egy hemocitóméterben sejtszámlálást végzünk.

A polimorfonukleáris leukociták számlálásának pontos menete a következő:

- a) 50 ml sejtszuszpénziót 450 ml Hanks-pufferoldattal hígítunk.
- b) A hígított a) oldatból 50 ml-hez további 150 ml Hanks-pufferoldatot és 50 ml toluidinkék-oldatot adunk (50-szeres teljes hígítás). Ebből az oldatból 10 ml-t veszünk ki sejtszámláláshoz, amit egy 16-os nagyságú négyzetben végzünk, a térfogat így 1 ml, és 40-szeres nagyítást alkalmazunk. A nem festődött sejtek apolimorfonukleáris fehérvérsejtek.

A számítás menete:

Tegyük fel, hogy 149 sejtet számoltunk meg.

$$\frac{\text{a sejtek száma/ml} \times \text{a hígítási faktor} \times 2 \text{ ml}}{\text{a beállítandó végső sejtszám}} = \text{A pufferoldat végtérfogata 1 ml sejtszuszpenzióra számítva}$$

$$\text{sejt/ml} = 149/0,0001 = 1\,490\,000 \text{ sejt/ml}$$

$$\frac{1,49 \times 10^6 \times 50 \times 1}{3 \times 10^7} \quad \frac{7,45 \times 10^8}{3 \times 10^7} = 2,48 \text{ ml/ml számlált szuszpenzió}$$

A fenti számítás szerint tehát a sejtszuszpenziót 2,48-szorosra kell hígítani Hanks-féle pufferoldattal. Mivel $2,48 \times 3 = 7,44$ ml; és $7,44 - 3,0 = 4,44$; 4,44 ml pufferoldatot adunk a 3 ml térfogatú, kimosott sejteket tartalmazó szuszpenzióhoz, aminek eredményeképpen 7,44 ml, milliliterenként 3×10^7 sejtet tartalmazó szuszpenziót kapunk.

A készülék beállítása:

Az aggregométer-küvettákba 10^7 sejt/ml koncentrációjú szuszpenziót (166 ml szuszpenziót + 334 ml pufferoldat) töltünk, bele teszünk egy mágneses keverőpálcikát, úgynevezett "bolhát", majd a küvettákat belehelyezzük a készülék mintatartójába. A "Chart Advance" feliratú kapcsológombot a "30 cm/hr" állásba, a kiegyenlítő tárcsát középpállásba fordítjuk, a mV-tartományt pedig a

teljes skála 50 mV értékére állítjuk be. Nyomjuk be a piros, "zero" feliratú gombot az aggregométeren, és jegyezzük meg, az írószerkezet írótollának pontos állását. Ezután minden egyes küvettállításnak megfelelően forgassuk a készülék baloldalán található "PPP" jelű tárcsát jobbra vagy balra, amíg a vele összeköttetésben álló kiírószerkezet írótolla pontosan abba a helyzetbe kerül, mint a piros, "zero" feliratú gomb benyomásakor. Így az elektromos áramkörök ki vannak "egyensúlyozva" ezért eltekintve kisebb beszabályozástól, a "PPP" jelű tárcsával további változtatást az írótoll helyzetében nem eszközölünk.

Ha most a küvetták egyikét kivesszük az aggregométerből, az írószerkezet tolla pozitív irányba mozdul el. Helyezzük vissza a küvettát. A mérőkészülék (rekorder) zero-gombjával állítsuk rá az írószerkezet tollát pozitív irányban a papír 95 %-os vonalára. Az írótollnak most nem szabad elmozdulnia, ha benyomjuk a piros, "zero" feliratú gombot, továbbá akkor sem szabad elmozdulnia, ha az érzékenységet átállítjuk 20 vagy 10mV teljes skálaterjedelemeire (ezt állítsuk be 10 mV-ra és hagyjuk ebben az állásban).

A polimorfonukleáris sejtek aggregációja következtében az írótollnak negatív irányba kell a papíron elmozdulnia. Az aggregométer másik csatornájának beállítását is végezzük el, és nullázzuk a mérőműszert a papír ellenkező oldalán. Végül is a zero-gomb benyomása, akár a mérőműszeren, akár az aggregométeren tesszük, nem okozhat 1 vagy 2 mm-nél nagyobb elmozdulást az író-toll helyzetében. A készülék ezen állapotában, ilyen beállítás mellett a sejtek aggregációja esetén az írószerkezet az adott

változáshoz tartozó legnagyobb kitérést fogja mutatni.

Az aggregációs vizsgálat kivitelezése:

A küvettába először bemérünk 334 ml pufferoldatot, belehelyezünk egy mágneses bolhát, azután hozzáadunk 166 ml PMN-sejtszuszpenziót, 10 ml kalcium- és magnéziumionokat tartalmazó oldatot (70/et mM; 1,4/0,7 mM végkoncentráció), valamint 5 ml 10 mM citochalasin B oldatot. 5 percig várunk, amíg a hőmérséklet beáll 37 °C-ra, azután hozzáadjuk a vizsgálandó anyag dimetil-szulfoxidos oldatát, vagy csak a dimetil-szulfoxidot, hatóanyag nélkül, a mennyiség mindkét esetben 1 ml. Figyeljük 2 percen át, hogy észlelhető-e valamilyen hatás, majd adjuk hozzá 5 ml térfogatban a megfelelő agonista - ez lehet például leukotrién B₄, vérlemezke aktiváló faktor (PAF) és hasonlóak - oldatát, azután végezzünk legalább 2 perces megfigyelést a hatást illetően. A vizsgálatához alkalmazandó agonista anyagok szokásos koncentrációja: arachidonsav 6 mM; LTB₄ 0,3 nM; PAF 30 pM; és FMLP 0,6 nM.

Az aggregáció mértékét úgy számszerűsítjük, hogy megmérjük az író toll átlagos legnagyobb kitérését mm-ben az LTB₄ hozzáadását követő 1 perc múlva vagy annál korábbi időpontban. Ha arachidonsavval váltjuk ki az aggregációt, akkor a maximális hatás kifejlődése valamivel lassabban következik be.

Minden egyes aggregométer-mérőműszer csatornára el kell végezni a saját kontrollkísérlet-sorozatot. A hatóanyagot minden egyes koncentrációértéknél, amely a kiértékelés szempontjából érdekes lehet, legalább két párhuzamos kísérletben kell vizsgálni. A megfigyelt gátló hatást az azonos csatornán mért kontrollhoz

viszonyítva %-ban fejezzük ki és átlagoljuk. A kontrollkísérlet esetén mindig a megfelelő, hatóanyagot nem tartalmazó oldószert adjuk a mintához.

A fenti vizsgálat eredményei igazolták, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek képesek gátolni az LTB_4 hatását.

A találmány tárgya továbbá eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületek valamelyikét vagy annak sóját tartalmazzák, adott esetben bármely más kompatibilis anyaggal - ez lehet közömbös vagy fiziológiásan aktív - kombinációban. A találmány szerinti vegyületeket a belőlük előállított gyógyszerkészítményekként, az alkalmazás módjának - ez lehet parenterális, orális, rektális vagy helyi - megfelelő, különböző gyógyszerformában adhatjuk emlős fajok egyedeinek. A parenterális alkalmazás történhet például intravénás, intramuszkuláris, szubkután, intraokuláris vagy intraszinoviális injekcióként, de bejuttathatjuk a hatóanyagot a szervezetbe a hámsejtrétegen keresztül, transzdermális, oftalmikus, szublingvális vagy bukkális készítmény formájában, alkalmazhatjuk továbbá helyileg, oftalmikus vagy nazális inhalációs vagy inszufflációs készítményként, például aeroszol formában, valamint rektálisan, ami viszont szisztémás hatást eredményez.

Az orálisan alkalmazandó készítmények közül példaként említhetjük azokat, amelyek inert hígítóanyaggal vagy emészthető, táplálkozásra alkalmas vivőanyagokkal kombinált formában tartalmazzák a hatóanyagot, lehet a készítmény azonfelül valami-

lyen tokba beletöltve, ilyen például a lágy és kemény zselatin kapszula, tablettát préselhetünk a hatóanyagból, de adhatjuk a kezelendő egyednek a hatóanyagot az étrendhez tartozó táplálékkal is. Orális kezelés céljára a hatóanyagból különböző gyógyszerészeti segédanyagok felhasználásával készíthetünk lenyelhető tablettát, bukkális tablettát, pasztillát, kapszulát, elixírt, szuszpenziót, szirupot, ostyátokat és hasonlókat. A szilárd gyógyszerformák közül orális alkalmazásra mindenképp előtt a tabletták, pirula, por és granulátum a legalkalmasabbak. Ezeknek a készítményeknek a hatóanyag-tartalma legalább 0,1 %, de természetesen az összetételük változó lehet és tipikus esetben többnyire 2-6 tömegszázalék között van. A hatóanyag mennyiségét rendszerint az szabja meg, hogy azt az adott gyógyszerformában a terápiás célnak megfelelő adagokban lehessen alkalmazni. Kiváltképpen azokat a készítményeket, illetve gyógyszerformákat tartjuk előnyösnek, amelyek orálisan, egységnyi dózisnak megfelelő részletekben adhatók, és egy-egy ilyen egységnyi dózisnak megfelelő rész 50 és 300 mg közötti mennyiségben tartalmazza a hatóanyagot.

A tabletták, pasztillák, pirulák, kapszulák és a többi hasonló készítmény a hatóanyagon kívül a következőket tartalmazhatja: kötőanyagot, például tragakant-gyantát, gumiarábikumot, kukoricakeményítőt vagy zselatint; töltőanyagot, például dikalcium-foszfátot; a szétesést elősegítő adalékot, például kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, alginátot és hasonlókat; síkítóanyagot, például magnézium-sztearátot; édesítőszert, például szacharízt, laktózt vagy szacharint; és ízjavító anyagokat, így

borsmentaolajat, gaulterinolajat vagy cseresznyearmát. Ha az egy-ségnyi adagot tartalmazó kiserelési forma kapszula, akkor az a fentieken kívül folyékony vivőanyagot is tartalmazhat. Mindezek felül a legkülönbözőbb segédanyagokat használhatjuk például be-vonat készítésére, illetve bármely más módon megváltoztathatjuk ilyen anyagokkal a készítmény megjelenési formáját. A tablettát, pirulát vagy kapszulát elláthatjuk például sellak- vagy cukor-bevonattal, illetve mindkettővel. A szirup vagy elixír a hatóanya-gon kívül tartalmazhat szacharózt édesítőszerként, metil- vagy propil-(4-hidroxibenzóát)-ot tartósítószerként, de tartalmazhat például szinezőanyagokat, valamint ízjavító adalékokat, például cseresznye- vagy narancsaromát. Természetesen mindezen segédanya-gokkal szemben alapvető követelmény, hogy gyógyszerkönyvi tiszta-ságúak legyenek, és olyan mennyiségben amilyenben felhasználjuk azokat, ne legyenek toxikusak. Egy további példaként az alkalmaz-ható gyógyszerformákra a nyújtott hatású készítményeket említhet-jük.

A parenterális alkalmazásra szánt készítmények lehetnek vi-zes vagy nemvizes steril oldatok, szuszpenziók, illetve emul-ziók. A találmány szerinti hatóanyagokat akár bázis, akár gyógy-szerészetileg elfogadható só formájában felhasználhatjuk vizes oldatok készítéséhez, megfelelő felületaktív adalékokat, például (hidroxipropil)-cellulózt alkalmazva a szolubilizáláshoz, de amellet készítünk más oldószerekkel, például propilén-glikol-lal, polietilén-glikollal, növényi olajokkal, elsősorban oliva-olajjal vagy injekciós beadható szerves észterekkel, például etil-oleáttal is oldatokat. Ezek a gyógyszerkészítmények tar-

talmazhatnak azonfelül különböző hatásjavító adalékokat is, például nedvesítő-, emulgeáló- vagy diszpergálószereket. A diszperziók készülhetnek továbbá glicerinnel, folyékony polietilén-glikollal vagy ezek keverékeivel, valamint különféle olajokkal. Rendes körülmények között, különösen a tárolásra való tekintettel, a készítményekhez tartósítószeret is kell adnunk, hogy megakadályozzuk a mikroorganizmusok elszaporodását. A készítmény csírámentesítésére egyébként több módszert is alkalmazhatunk, ezek közül elsősorban a baktériumszűrő használata, sterilizálószer hozzáadása, továbbá besugárzás vagy hőkezelés vehetők számításba. Ismeretes olyan kisserelési forma is, amely valamilyen sterilizált, szilárd alakban tartalmazza a hatóanyagot, és a felhasználást közvetlenül megelőzve készítjük el steril vízzel vagy bármely más, injekcióként beadható steril folyadékkal az oldatot.

A rektális alkalmazásra szánt készítmény elsősorban végbélkúp vagy végbélkapszula lehet, ezek a hatóanyag mellett töltő-, illetve vivőanyagként kakaóvaját vagy Suppocire kúpmasszát tartalmazhatnak. Helyi kezelésre megfelelő készítmények például a krémek, a kenőcsök és a borogatószer.

Az injekcióként alkalmazható gyógyszerformák körébe tartoznak a steril vizes oldatok és diszperziók, valamint a steril porok, amelyekből közvetlenül a felhasználás előtt készíthetünk steril injekciós oldatot vagy diszperziót. Ezen készítményekkel szemben a legfontosabb követelmények közé tartozik minden esetben egyrészt, hogy sterilek legyenek, másrészt, hogy eléggé folyósak legyenek, vagyis a fecskendőbe könnyen fel lehessen szívni azokat. Lényeges továbbá ezen készítményeknél a stabilitás,

mind a gyártás folyamán, mind tárolás közben, továbbá mindenképpen elejét kell venni annak, hogy mikroorganizmusokkal, például baktériumokkal vagy gombákkal befertőződhessenek. A vivőanyag lehet oldószer vagy diszperziós közeg, ami állhat például - a keverékeket is beleértve - vízből, etanolból, poliolokból, így gliceriből, propilénglikolból, cseppfolyós polietilénglikolból és hasonlókból, valamint lehet valamilyen növényi olaj. A megfelelő folyósságot biztosíthatjuk valamilyen bevonóanyag, például lecitin alkalmazásával, a szükséges szemcseméret megtartásával, például diszperzió esetén, továbbá felületaktív adalékok használatával. A mikroorganizmusok jelenlétéből adódó nemkívánatos hatások kiküszöbölésére különféle baktériumellenes és gombaellenes szerek állnak rendelkezésre, például 4-hidroxibenzoesavészterek, klórbutanol, fenol, szorbinsav, nátrium- $\{2-[(\text{etil-merkuri})\text{-tio}]\text{-benzoát}\}$, amely "thimerosal" néven kapható a kereskedelemben, és hasonlók. Sok esetben kedvező, ha az injekciót cukrok vagy nátrium-klorid hozzáadásával izotóniássá tesszük. Elhúzódó, időben elnyújtott felszívódást lehet elérni, ha az injekciós készítmény megfelelő adalékokat, például alumínium-monosztearátot vagy zselatint tartalmaz.

A steril injekciós oldatok előállítására úgy történik, hogy a hatóanyagot a kívánt mennyiségben az imént felsorolt más összetevőkkel együtt, amelyeket ezek közül szükségesnek tartunk, feloldjuk a megfelelő oldószerben, majd az oldatot csíramentesre szűrjük. A diszperziók előállításánál általában azt az eljárást követjük, hogy az előzőleg sterilizált hatóanyagot hozzáadjuk

az ugyancsak steril vivőanyaghoz, amely egyrészt a diszperziós közegből, másrészt az előzőekben felsorolt egyéb gyógyszerészeti segédanyagokból állhat. A steril, injekcióként beadható oldatok készítéséhez használatos steril porok - más néven porampullák - előállítására a legalkalmasabb módszer a vákuumszárítás és a liofilizálás. Az ilyen technikai megoldással készült porok általában a hatóanyag mellett a szükséges egyéb összetevőket is tartalmazzák, mivel előállításuk a már előzőleg elkészített és sterilre szűrt oldatból történik.

A humán gyógyászatban a találmány szerinti hatóanyagok, illetve gyógyszerkészítmények kiváltképpen gyulladásos eredetű betegségek kezelésére használhatók. Alkalmazásuk eredményes lehet csontizületi betegségek esetében, például kezelhetjük ezekkel a hatóanyagokkal, illetve készítményekkel az izületi gyulladásban - beleértve a több izületre kiterjedő, reumatoid polyarthritist - néven ismert betegséget, valamint a csigolyaizületi gyulladást - vagy a köszvényben szenvedő betegeket, hatékonyak lehetnek azonfelül nem gyulladásos izületi betegségek, például arthrosis és a porcok elmeszesedése, orvosi nevén chondrocalcinosis kezelésében, a tüdő vagy az emésztőrendszer gyulladásos eredetű betegségeinek, például fekélyes vastagbélgyulladás, májgyulladás, cirrózis, a vastagbél egyéb betegségei és a Crohn-betegség kezelésében, bőrbetegségek, így a pszoriázis, a herpesz, az akne, az eritéma, az ekcéma és bőrgyulladás kezelésében, továbbá a szem, az orrjárat, a szájüreg és a fogak különböző betegségeinek kezelésében. Használatuk kiterjedhet továbbá a légutak, elsősorban az orrnyálkahártya és a hörgők allergiás betegségeire, ide sorolható

például az asztma.

A találmány szerinti hatóanyagok és készítmények hasznosításának további lehetőségeként említhetjük az idegen anyag beültetésével kapcsolatos gyulladásos folyamatok mérséklését, ugyanis ezek a hatóanyagok javítják a környező szövetek kompatibilitását, de szerephez juthatnak például az immunfolyamatok, elsősorban az autoimmun betegségek befolyásolásában, valamint az isémiás állapotok és a keringési zavarok okozta, elsősorban a szívet érintő betegségek terápiájában, és ugyancsak előnyösnek mutatkozhatnak a láz és fájdalom csillapítására.

A legkedvezőbb megelőző vagy gyógyító hatás eléréséhez szükséges dózisok meghatározása a kezelőorvos feladata, mivel az adagolás változhat az alkalmazás módjától, az adott hatóanyag tulajdonságaitól, valamint a kezelendő egyénre jellemző körülményektől függően. Általában azt az eljárást célszerű követni, hogy a kezelést kis dózisokkal kezdjük, és a dózisokat apránként emeljük mindaddig, amíg az adott körülmények között optimálisnak mondható hatást el nem érjük. A terápiás dózisok általában a 0,1 és 100 mól/nap, illetve testtömegkilogrammonként mintegy 0,1 mg és 50 mg/nap között vagy e fölött vannak, és több, esetleg eltérő nagyságú adagban adhatjuk a betegnek. A magasabb dózisok rendszerint orális adásnál szükségesek. Még egyszer hangsúlyozzuk azonban, hogy az adagolás megállapítása a kezelőorvos feladata, mivel ő képes a beteg kora, testtömege és más egyéb, az egyénre jellemző tényezők figyelembevételével megítélni a szükséges dózisokat.

A találmány szerinti hatóanyagokat emlős fajok egyedeinek

adhatjuk önmagában vagy gyógyszerészetileg elfogadható vivő-
anyagokkal kombinálva, amint arról az előzőekben már szót ej-
tettünk. A hatóanyag arányát a vivőanyaghoz viszonyítva az old-
hatóság, a kémiai tulajdonságok, az alkalmazás módja, valamint
a gyógyszerészetben meghonosodott gyakorlat figyelembevételé-
vel határozzuk meg. Az alábbiakban a találmány szerinti gyógy-
szerkészítmények előállítását példákon mutatjuk be.

44. példa

A szokásos, általánosan ismert eljárást követve állítunk
elő tablettát a találmány szerinti hatóanyagból, ennek össze-
tétele a következő:

6-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-	
-hexánasv	100 mg
Keményítő	332 mg
Szilícium-dioxid	120 mg
Magnézium-sztearát	12 mg

45. példa

A szokásos, általánosan ismert eljárást követve állítunk elő a
találmány szerinti hatóanyagból tablettát, amelynek összetétele
a következő:

5-{5-[(4,6-Difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-	
-pentil}-1H-tetrazol	100 mg
Keményítő	332 mg
Szilícium-dioxid	120 mg
Magnézium-sztearát	12 mg

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek - beleértve a gyógy-szerészetileg elfogadható sókat is -, amelyek képletében, vala-mint a szubsztituenseket leíró általános képletekben

m értéke 1-8, n értéke 0-8, és $m + n$ értéke 2-8;

X jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvonal, kén- vagy oxigénatom, illetve $-NR''-$, $-CR'R'-$, $-CR'=CR'-$, $-CO-NR''-$ vagy $NR''-CO-$ általános képletű csoport;

Y jelentése kén- vagy oxigénatom, karbonil-, fenilén-, vagy naftilénecsoport, $-NR''-$, $-CR'R'-$, $-CR'=CR'-$, $-CO-NR''-$, $-NR''-CO-$ vagy $-CR'(OH)-$, illetve (a) általános képletű csoport, ahol

Y_1 és Y_2 egymástól függetlenül nitrogénatomot vagy egy

R' szubsztituenst viselő szénatomot jelent;

p érték 1-3; és

e értéke 0 vagy 1, de 0, ha Y_1 nitrogénatomot jelent;

W és Z jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy egy R' szubsztituenst viselő szénatom, azzal a megszorítással, hogy ha mindkettő nitrogénatomot jelent, akkor $n + m$ értéke 2-6;

R és R' jelentése egymástól függetlenül R_1- vagy R_1- (rövid-szénláncú alkil)- általános képletű csoport; vagy két vici-nális R és/vagy R' , illetve R' és R'' szimbólum együttesen $-(CH_2)_y-$ általános képletű csoportot jelent, ahol y értéke 2-4, és így 4-, 5- vagy 6-tagú gyűrűt képez; illetve két geminális R és/vagy R' szimbólum együttesen vagy

egy $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_z-\text{CH}_2-$ általános képletű csoportot jelent, ahol z értéke 0-4, és így spirovegyület alakul ki, vagy $\text{R}_5-\text{CH}=$ általános képletű csoportot jelent, ahol R_5 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport; azonfelül

R'' jelentése lehet még hidrogénatom, illetve alkil- vagy aralkilcsoport;

R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, aralkoxil-, acil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, aralkil-amino-, acil-amino-, karboxil-, alkoxil-karbonil-, karamoil-, illetve mono- vagy dialkil-karamoil-csoport;

R_2 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül R_1 - vagy R_1 -(rövid szénláncú alkil)- általános képletű csoport, illetve 5-12 szénatomos, adott esetben szubsztituált, mono- vagy biciklusos aril- vagy heteroarilcsoport, amely gyűrűként 0-2, a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül választható heteroatomot foglalhat magában, feltéve, hogy az oxigén- és/vagy kénatomok egymáshoz képest szomszédostól eltérő helyzetűek, azzal a megkötéssel, hogy az R_2 , R_3 és R_4 szimbólumok legalább egyike az itt leírt aril- vagy heteroarilcsoport jelentésű;

továbbá R_2 és R_3 vagy R_3 és R_4 együttesen a gyűrűvel, amelyhez kapcsolódnak, adott esetben szubsztituált, kondenzált biciklusos, [5,6], [6,6] vagy [7,6] gyűrűrendszert képezhetnek, amely gyűrűként 0-2, a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül választható heteroatomot foglalhat magában, feltéve, hogy az oxigén- és/vagy kénatomok egymáshoz ké-

pest szomszédostól eltérő helyzetűek;

- R_4 jelentése azonfelül egy $R_3-(CH_2)_t-X_1$ - általános képletű csoport is lehet, ahol X_1 oxigén- vagy kénatomot, karbonilcsoportot, illetve $-NR''$ - vagy $-CR'R'$ - általános képletű csoportot jelent, t értéke pedig 1-4, feltéve, hogy R_3 jelentése a tárgyalt mono- vagy biciklusos aromás gyűrűnek vagy gyűrűrendszernek felel meg;
- Q jelentése cianocsoport, tetrazolil-, illetve alkil-, karboxi-alkil- vagy (alkoxi-karbonil)-alkil-csoporttal szubsztituált tetrazolilcsoport, vagy az $R_6-O-CO-$, $MO-CO-$, R_7R_7N-CO- , $R_6-SO_2-NH-CO-$ és (b) általános képletű csoportok valamelyike, ahol
- R_6 hidrogénatomot, alkil- vagy aralkilcsoportot;
- M sókötésben lévő fémiont vagy ammóniumiont; és
- R_7 hidrogénatomot, alkil-, aralkil- vagy cikloalkilcsoportot jelenthet, illetve két R_7 együttes jelentése 3-6 tagból álló gyűrű is lehet, de R_7 jelentése mindenképpen hidrogénatom, ha R_2 és R_3 vagy R_3 és R_4 együttesen egy kondenzált gyűrűt képez.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- m értéke 1, és n értéke 1-7;
- X jelentése kén- vagy oxigénatom;
- Y jelentése oxigénatom vagy metilén-csoport;
- Z jelentése nitrogénatom;
- W jelentése egy R' szubsztituenst viselő szénatom;
- R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-csoport;

- R_2 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy arilcsoport, de egyikük mindenképpen arilcsoportot, pontosabban fenil-, tienil-, vagy furilcsoportot jelent, amelyek mono- vagy diszubsztituáltak lehetnek, és a szubsztituenseket egymástól függetlenül az alábbiak közül választjuk: halogénatom, alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- és dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom vagy az R_2 szimbólummal együttesen egy kondenzált benzolgyűrűt jelent, amely viszont halogénatommal, illetve alkil- vagy alkoxicssoporttal szubsztituált lehet; és
- Q jelentése tetrazolilcsoport, nátriumsó formában levő karboxicssoport, illetve $R_6-O-CO-$ vagy R_7R_7N-CO- általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 - a kettő egymástól függetlenül - hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent.
3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- m értéke 2-7, és n értéke 0;
- X jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvonal;
- Y jelentése kén- vagy oxigénatom;
- W és Z jelentése nitrogénatom;
- R jelentése hidrogénatom;
- R' jelentése - bármelyiké, a többtől függetlenül - hidrogénatom, illetve egy $R_1-(CH_2)_x-$ általános képletű csoport, ahol x értéke 0-2, R_1 pedig hidrogén- vagy halogénatomot, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoportot

jelent;

R_2 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy a fenil-, tienil- és furilcsoportok közül választható arilcsoport, amely arilcsoport adott esetben egymástól függetlenül halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, hidroxi-, acetoxi-, benzoil-oxi-, metilén-dioxi-, etilén-dioxi-, amino-metoxi-, amino-vinil-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetyl-amino-, ureido-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével mono- vagy diszubsztituált; illetve az imidazolil-, tiazolil- vagy piridilcsoportok közül valamelyik arilcsoport, amelyek 1 vagy 2 szubsztituenst viselhetnek egymástól függetlenül, halogénatom, valamint alkil-, alkoxi-, hidroxi-, acetoxi-, benzoil-oxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- és dialkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetil)-amino- és benzoil-amino-csoport közül választva azokat; azzal a megkötéssel azonban, hogy R_2 , R_3 és R_4 legalább egyike az itt arilcsoportok valamelyikét jelenti;

R_3 jelentése az R_2 szimbólummal együttesen, adott esetben halogénatommal, valamint alkil- vagy alkoxicssoporttal szubsztituált benzolgyűrű lehet; és

Q jelentése tetrazolilcsoport, nátriumsó formában levő karboxicssoport, illetve $R_6-O-CO-$ vagy R_7R_7N-CO- általános képletű csoport ahol R_6 hidrogénatomot vagy alkilcsoportot, R_7 hidrogénatomot jelenthet, illetve, ha R_3 és R_2 együttes jelentése kondenzált benzolgyűrű, továbbá $n + m$ értéke

ötnél kisebb, R_7 alkilcsoportot is jelenthet.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- m értéke 2-8, és n értéke 0;
- X jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvonal;
- Y jelentése kén- vagy oxigénatom;
- Z jelentése nitrogénatom;
- W jelentése egy R' szubsztituenst viselő szénatom;
- R jelentése hidrogénatom;
- R' jelentése - bármelyiké, függetlenül a többi R' jelentésétől - hidrogénatom vagy egy $R_1-(CH_2)_x$ - általános képletű csoport, ahol x értéke 0-2, R_1 pedig hidrogén- vagy halogénatomot, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoportot jelent;
- R_2 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy a fenil-, tienil- és furilcsoportok közül választható arilcsoportok valamelyike, megengedve, hogy ezek adott esetben halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, hidroxil-, acetoxi-, benzoil-oxi-, metilén-dioxi-, etilén-dioxi-, amino-etil-, amino-metoxi-, amino-vinil-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetyl-amino-, ureido-, (trifluor-acetyl)-amino-, vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével, egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituáltak, illetve imidazolil-, tiazolil- vagy piridilcsoport, amelyek 1 vagy 2 egymástól függetlenül választható szubsztituenst viselhetnek az alábbiak közül: halogénatom, alkil-, alkoxi-, hidroxil-, acetoxi-, benzoil-oxi-, halogén-alkil- alkil-tio-, nitro-, amino-,

mono- vagy dialkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetyl)-
-amino- vagy benzoyl-amino-csoport; azzal a kikötéssel élve
azonban, hogy R_2 , R_3 és R_4 legalább egyike egy, az itt
leírtaknak megfelelő arilcsoportot jelent, illetve, ha
közülük több jelent ilyen arilcsoportot, akkor azok egymás-
hoz képest orto-helyzetűek; és

Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában lévő
karboxicssoport, illetve R_6 -O-CO- vagy R_7R_7N -CO- általános
képletű csoport, ahol R_6 és R_7 jelentése egymástól füg-
getlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

m értéke 2-8, és n értéke 0;

X jelentése kén- vagy oxigénatom;

Y jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvonal;

Z jelentése nitrogénatom;

W jelentése egy R' szubsztituenst viselő szénatom;

R jelentése hidrogénatom;

R' jelentése - bármelyiké, függetlenül a többi R' jelentésétől
- hidrogénatom vagy egy R_1 -(CH₂)_x- általános képletű cso-
port, ahol x értéke 0-2, R_1 pedig hidrogén- vagy halogén-
atom, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoport;

R_2 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, az
 R' szimbólumnak megfelelő általános képletű csoport, vagy
a fenil-, tienil- és furilcsoport közül választható arilcso-
port, amely arilcsoport adott esetben halogénatommal vagy az
alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-,
nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetyl-amino-,

(trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituált; azzal a megkötéssel azonban, hogy az R_2 , R_3 , és R_4 szimbólumok közül legalább az egyik az itt adott meghatározás szerinti arilcsoport jelentésű; és

Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában levő karboxicssoport, illetve R_6 -O-CO- vagy R_7R_7 -N-CO- általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében n értéke 0-4, m értéke 1-5, és $n + m$ értéke 2-6;

X jelentése kén- vagy oxigénatom, illetve -CR'=CR'- vagy -CHR'-O- általános képletű csoport;

Y jelentése feniléncsoport vagy egy (a) általános képletű heterociklusos csoport, ahol Y_1 és Y_2 egymástól függetlenül nitrogénatomot vagy egy R' szubsztituenst viselő szénatomot jelent, p értéke 1-3, és e értéke 0;

Z jelentése nitrogénatom;

W jelentése egy R' szubsztituenst viselő szénatom;

R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy R_1 -(CH₂)_x- általános képletű csoport, ahol x értéke 0-2, R_1 pedig hidrogén- vagy halogénatomot, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoportot jelent;

R_2 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy cikloalkilcsoport, illetve a fenil-, tienil- és furilcsoportok közül választható arilcsoportok valamelyike, amely arilcsoport adott esetben halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, metilén-di-

oxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- és dialkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetyl)-amino- és benzoil-amino-csoportok bármelyikével egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituált;

R₃ jelentése hidrogénatom;

R₄ jelentése hidrogénatom, illetve adott esetben egymástól függetlenül halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetyl)-amino- és benzoil-amino-csoportok bármelyikével mono- vagy diszubsztituált fenil-, tienil- vagy furilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az R₂ és R₄ legalább egyike mindenképpen az adott meghatározás szerinti arilcsoportok valamelyikét jelenti; és

Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában lévő karboxicssoport, illetve R₆-O-CO- vagy R₇ R₇N-CO-általános képletű csoport, ahol R₆ és R₇ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelenthet.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében m értéke 1-4, és n értéke 1-5;

X jelentése kén- vagy oxigénatom;

Y jelentése karbonilcsoport, illetve -CO-NR''-, -NR''-CO- vagy -CR'(OH)- általános képletű csoport;

Z jelentése nitrogénatom;

W jelentése egy R' szubsztituenst viselő szénatom;

R jelentése hidrogénatom;

R' jelentése - bármelyiké, függetlenül a többi R' jelentéséről -

- hidrogénatom vagy egy $R_1-(CH_2)_x$ - általános képletű csoport, ahol x értéke 0-2, R_1 pedig hidrogén- vagy halogénatomot, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoportot jelent;
- R'' jelentése hidrogénatom, illetve alkil- vagy aralkilcsoport;
- R_2 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy cikloalkilcsoport, illetve adott esetben egymástól függetlenül halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- és dialkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével mono- vagy diszubsztituált fenil-, tienil- vagy furilcsoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom;
- R_4 jelentése hidrogénatom vagy a fenil-, tienil- és furilcsoportok valamelyike, amelyek 1 vagy 2, az alábbiak közül választható szubsztituenst viselhetnek: halogénatom, alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoport; azzal a megkötéssel azonban, hogy az R_2 és R_4 szimbólumok legalább egyike az adott meghatározás szerinti arilcsoportok valamelyikét jelenti; és
- Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában levő karboxicssoport, illetve $R_6-O-CO-$ vagy R_7R_7N-CO- általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében $m + n$ értéke 2-8;
- X jelentése kén- vagy oxigénatom, illetve $-CR'R'-$ vagy $-CR'=CR'-$ általános képletű csoport;
- Y jelentése $-CR'R'-$ általános képletű csoport;
- Z és W jelentése egyaránt egy R' szubsztituenst viselő szénatom;
- R jelentése - bármelyiké, a többi R jelentésétől függetlenül - hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- R' jelentése - bármelyiké, függetlenül a többi R' jelentéséről - hidrogén- vagy halogénatom, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoport;
- R_2 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy cikloalkilcsoport, illetve adott esetben egymástól függetlenül halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével mono- vagy diszubsztituált fenil-, tienil- vagy furilcsoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- R_2 és R_3 azonfelül együttesen jelenthet egy kondenzált benzolgyűrűt, amely helyettesítőként egy, az R_1 jelentésének megfelelő, adott esetben szubsztituált, mono- vagy biciklusos arilcsoportot és/vagy halogénatomot, valamint alkil-, alkoxi- vagy aralkoxicssoportot viselhet;
- R_4 jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport, amelyet a fenil-, tienil- és furilcsoportok közül választhatunk, és amely adott

esetben halogén-atommal, illetve az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- és dialkil-amino-, acetil-amino-, (trifluor-acetil)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituált; azzal a megkötéssel azonban, hogy R_2 és R_4 legalább egyike a fenti meghatározás szerinti arilcsoport jelentésű; és

Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában levő karboxicssoport, illetve R_6 -O-CO- vagy R_7R_7N -CO- általános képletű csoport, ahol R_6 hidrogénatomot vagy alkilcsoportot, R_7 hidrogénatomot jelenthet, illetve, ha R_2 és R_3 együttes jelentése kondenzált benzolgyűrű, továbbá $m + n$ értéke ötnél kisebb, R_7 jelenthet alkilcsoportot is.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében $m + n$ értéke 2-7;

X jelentése kén- vagy oxigénatom, illetve $-CR'R'-$ vagy $-CR'=CR'$ általános képletű csoport;

Y jelentése $-CR'R'-$ általános képletű csoport;

Z jelentése nitrogénatom vagy egy R' szubsztituenst viselő szénatom;

W jelentése egy R' szubsztituenst viselő szénatom;

R jelentése hidrogénatom;

R' jelentése - bármelyiké, a többi R' jelentéséről függetlenül - hidrogén- vagy halogénatom, illetve alkil-, aralkil- vagy arilcsoport;

R'' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R_2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil- vagy cikloalkilcsoport, illetve a fenil-, tienil- vagy furilcso-

port közül választható arilcsoport, amely arilcsoport adott esetben halogénatommal vagy az alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetyl)-amino- vagy benzoil-amino-csoportok bármelyikével egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituált;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport, amely arilcsoportot a fenil-, tienil- és furilcsoport közül választhatjuk, és amely adott esetben egymástól függetlenül halogénatommal vagy alkil-, alkoxi-, metilén-dioxi-, halogén-alkil-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, acetyl-amino-, (trifluor-acetyl)-amino- vagy benzoil-amino-csoporttal mono- vagy diszubsztituált; azzal a megkötéssel azonban, hogy R_2 és R_3 legalább egyike a fenti meghatározás szerinti arilcsoportok valamelyikét jelenti;

R_4 jelentése $R_3-(CH_2)_q-X_1$ - általános képletű csoport, ahol X_1 oxigénatomot, karbonilcsoportot, illetve $-NR''$ - vagy $-CR'R''$ - általános képletű csoportot jelenthet, és q értéke 1-4; és

Q jelentése tetrazolilcsoport vagy nátriumsó formában levő karboxicssoport, illetve $R_6-O-CO-$ vagy R_7R_7N-CO- általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R_2 , R_3 és R_4 legalább egyike adott esetben szubsztituált mono- vagy biciklusos aril- vagy heteroarilcsoportot jelent,

vagy R_2 és R_3 , illetve R_3 és R_4 együttesen adott esetben szubsztituált, kondenzált gyűrűt képez, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, valamint alkil-, alkoxi-, hidrox-, acetoxi-, benzoil-oxi-, metilén-dioxi-, etilén-dioxi-, amino-metoxi-, amino-vinil-, halogén-alkil-, merkaptó-, alkil-tio-, nitro-, amino-, mono- és dialkil-amino-, cikloalkil-amino-, acetyl-amino-, ureido-, (trifluor-acetyl)-amino-, benzoil-amino-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, aralkoxi-karbonil-, karbamoil-, mono- vagy dialkil-karbamoil- vagy aril-karbamoil-csoport közül választhatók.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül név szerint a 6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetil-hexánsav vagy valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül név szerint a 6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-etil-hexánsav vagy valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül név szerint a 6-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-2-etil-metil-hexánsav vagy valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül név szerint a 6-[(6-fenil-4-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-piridin-2-il)-oxi]-2-metil-hexánsav vagy valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

15. Az 1. általános képletű vegyületek közül név szerint az 5-{5-[(4,6-difenil-piridin-2-il)-oxi]-1,1-dimetil-pentil}-1H-tetrazol vagy valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

16. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására

tására, azzal jellemezve, hogy egy (IIIa) általános képletű vegyületet - a képletben Q jelentése cianocsoport, észtercsoport vagy tetrazolilcsoport, L pedig valamilyen kilépő csoportot jelent - bázisos közegben egy (IIa) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, és kívánt esetben - ha az előállítandó vegyület képletében Q karboxicsoportot jelent - a kapott észtert savvá alakítjuk és/vagy a kapott terméket - ha szükséges - sóvá alakítjuk.

17. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IIId) általános képletű alkohol, tiolt vagy amint egy (IIId) általános képletű vegyülettel - a képletekben Q jelentése cianocsoport, észtercsoport vagy tetrazolilcsoport, L pedig valamilyen kilépő csoportot jelent - reagáltatuk, és kívánt esetben - ha az előállítandó vegyület képletében Q karboxicsoportot jelent - a kapott észtert savvá alakítjuk és/vagy a kapott terméket - ha szükséges - sóvá alakítjuk.

18. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IIIC) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Q jelentése cianocsoport, észtercsoport vagy tetrazolilcsoport, bázisos közegben egy (IIC) általános képletű vegyülettel - a képletben L jelentése valamilyen kilépő csoport - reagáltatunk, és kívánt esetben - ha az előállítandó vegyület képletében Q karboxicsoportot jelent - a kapott észtert savvá alakítjuk és/vagy a kapott terméket - ha szükséges - sóvá alakítjuk.

19. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására,

sára, azzal jellemezve, hogy egy (IIIb) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Q jelentése cianocsoport, észtercsoport vagy tetrazolilcsoport, L pedig valamilyen kilépő csoportot jelent, egy (IIb) általános képletű alkohollal, tiollal vagy aminnal reagáltatunk, és kívánt esetben - ha az előállítandó vegyület képletében Q jelentése karboxics csoport - a kapott észtert savvá alakítjuk és/vagy a kapott terméket - ha szükséges - sóvá alakítjuk.

20. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Q jelentése cianocsoport, önmagában ismert módon, a molekula többi részét változatlanul hagyva egy olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk, amelynek képletében Q karboxics csoportot, karbamoilcsoportot vagy 5-tetrazolil-csoportot jelent.

21. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek közül olyan származékoknak az előállítására, amelyek képletében R_2 és/vagy R_4 jelentése aminocsoportot magában foglaló csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő nitrovegyületet önmagában ismert módon, a molekula többi részét változatlanul hagyva redukáljuk, és adott esetben a kapott terméket sóvá alakítjuk.

22. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek köréből olyan származékoknak az előállítására, amelyek képletében R_2 és/vagy R_4 alkil-amino- vagy dialkil-amino-csoportot magában foglaló csoportot jelent, azzal jellemezve, hogy a megfelelő aminovegyületet bármely önmagában ismert módon, a molekula többi részét változatlanul hagyva, az aminocsoportján vagy -cso-

portjain alkilezzük, és a kapott terméket - ha szükséges - sóvá alakítjuk.

23. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek köréből olyan származékoknak az előállítására, amelyek képletében R_1 és/vagy R_2 jelentése benzoil-amino- vagy (trifluor-acetil)-amino-csoportot magában foglaló csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő aminovegyületet önmagában ismert módon, a molekula többi részét változatlanul hagyva, az aminocsoportján vagy -csoportjain acilezzük.

24. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy legalább egy, az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz gyógyszerészetiileg elfogadható vivő- vagy hígítóanyagokkal, illetve hatásjavító adalékokkal kombinálva.

25. Eljárás embernél vagy emlős fajok egyedeinél allergiás betegségek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelésre szoruló egyednek valamely 1. igénypont szerinti vegyület hatékony mennyiségét adjuk.

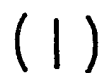
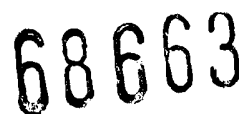
26. Eljárás embernél vagy emlős fajok egyedeinél gyulladásos betegségek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelésre szoruló egyednek valamely 1. igénypont szerinti vegyület hatékony mennyiségét adjuk.

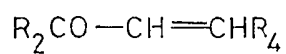
A meghatalmazott
Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & B. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 331 3733 / Fax: 153-3664

3. lap 0010

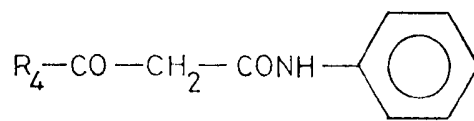


(A)

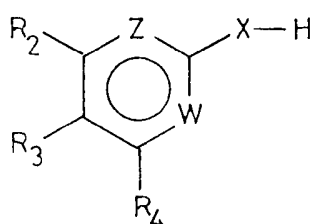




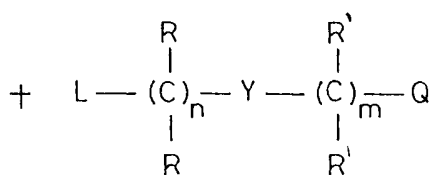
(V)



(VI)

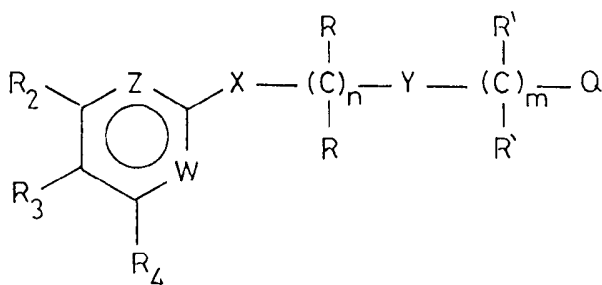


(II a)

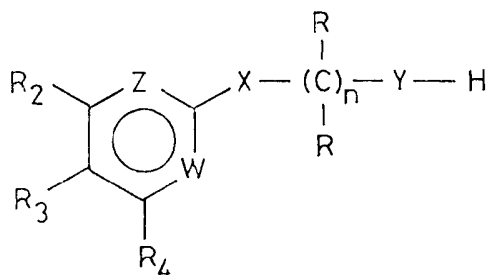


(III a)

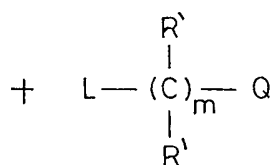
[A]



(I)

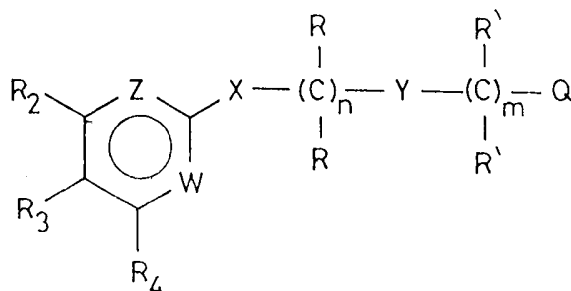


(II b)

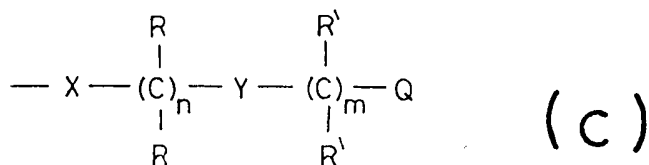
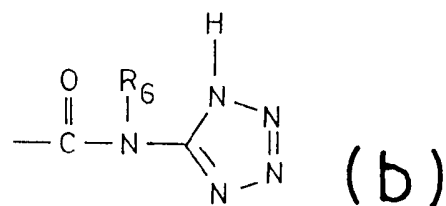
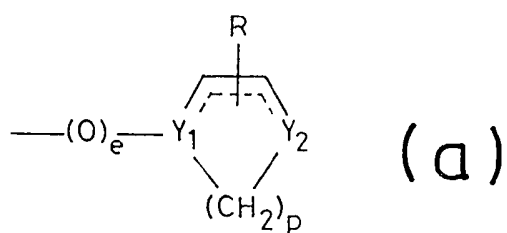
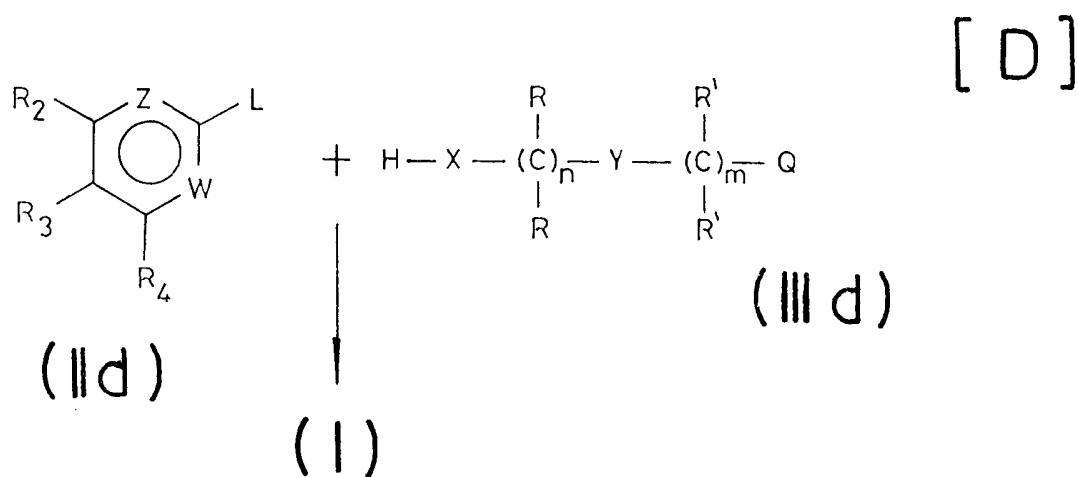
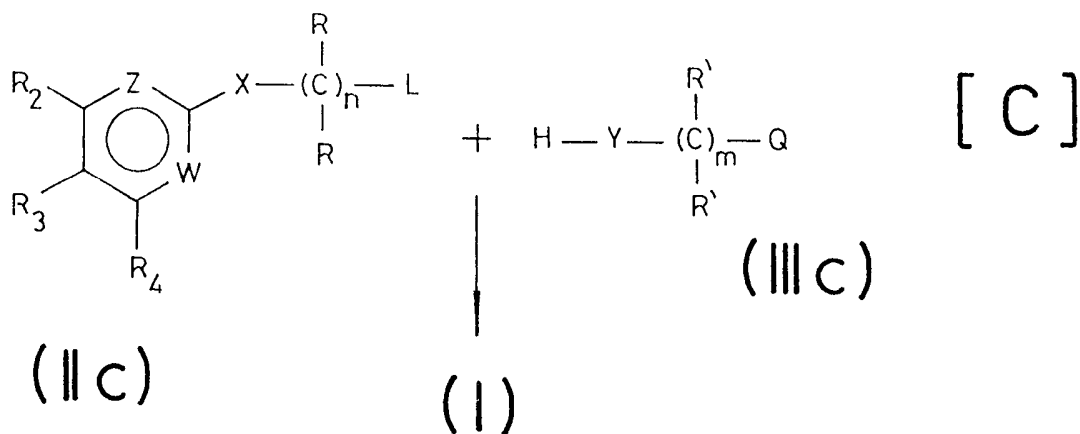


(III b)

[B]



(I)




 Készítette: ...
 Ellenőrizte: ...
 Dátum: ...