

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

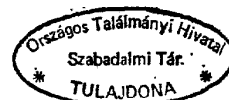
(11) 190 774

A bejelentés napja: (22) 80. 06. 27.

(21) 1601/80

A bejelentés elsőbbsége: (33) GB: 79. 06. 29. (32) (31) (7 922 781)

Megjelent: (45) 1988. VII. 29.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 C 59/68
C 07 C 69/736
C 07 D 257/04

Feltaláló(k): (72)

KNEEN Geoffrey, kutató vegyész, Kent, GB

Szabadalmaz: (73)

The Wellcome Foundation Ltd., London, GB

(54)

ELJÁRÁS GYÓGYHATÁSÚ ÉTER-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben Q¹ jelentése (a) vagy (b) képletű csoport,

Q² és Q³ jelentése egymástól függetlenül lehet hidrogénatom 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, és X jelentése cianocsoport, karboxilcsoport, vagy 5-tetrazolilcsoport, valamint ezek sóinak, és ha X jelentése karboxilcsoport ezek észtereinek vagy amidjainak előállítására.

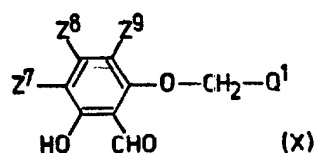
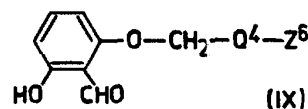
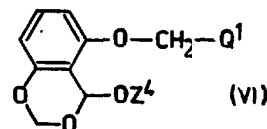
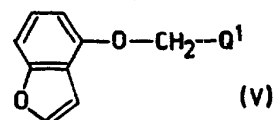
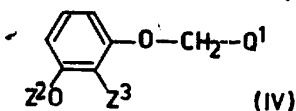
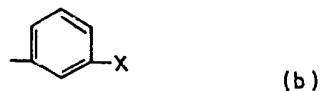
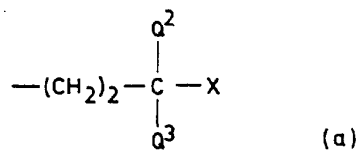
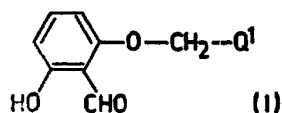
A találmány szerint

a) valamely (IV) általános képletű étert, amelyben Q¹ jelentése a fenti, —OZ² jelentése hidroxilcsoport vagy azzá alakítható csoport és Z³ jelentése formilcsoport vagy azzá alakítható csoport, és Z³ formilcsoporttól különböző, ha —OZ² jelentése hidroxilcsoport, vagy —OZ² és Z³ együttesen az (V) vagy (VI) általános képletnek megfelelően benzofurán- vagy 1,3-benzodioxángyűrűt alkot, átkonvertálnak, vagy

b) valamely (IX) általános képletű vegyületet, amelyben Z⁶ jelentése olyan csoport, amely az előzőekben definiált X jelű csoporttá alakítható és Q⁴ jelentése (a) vagy (b) képletű csoport, átkonvertálnak, vagy

c) valamely (X) általános képletű benzoesavat, amelyben Q¹ jelentése a fenti és Z⁷, Z⁸ és Z⁹ csoportok közül az egyik jelentése karboxilcsoport, a másik kettő pedig hidrogénatom, dekarboxilezik és a kapott (I) általános képletű vegyületet adott esetben sóvá vagy savvá alakítják.

A találmány szerinti vegyületek a hemoglobinopathies, különösen pedig a sárló-sejtes vérszegénység tüneti kezelésére használhatók.



A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű éterek, valamint sóik előállítására. Az (I) általános képletű éterek gyógyászati értékes vegyületek, melyek a hemoglobinopathies, különösen pedig a sarlósejtes vérszegénység tüneti kezelésére használhatók.

Minden felnőtt ember hemoglobinja négy polipeptid (globin) láncból áll, közülük kettő alfa, kettő pedig nem alfa jellegű, melyek együtt alkotják a hemoglobin tetramert. A láncok egy porfirin molekulát vesznek körül (haem), amely egy központi vas atomot tartalmaz, amelyhez az oxigén reverzibilisen kötődik. Az alfa és nem alfa láncokat kis mértékben különböző hosszúságú aminosav maradékok különböző egymástánja alkotja, de ezek hasonló háromdimenziós szerkezettel rendelkeznek. Az átlagos felnőttnél (szemben az újszülöttnél) a nem alfa láncok 96–97%-a a béta lánc, amely az alfa láncsal kapcsolódva alkotja az A (felnőtt) hemoglobin tetramert, alfa₂ béta₂-t, melyet HbA-val jelölünk.

A savmaradékok sorrendje a láncban genetikailag meghatározott, és mint ilyen, örökletes jellemző, tehát az öröklődési képet mindkét szülő saját öröklődő hemoglobin típusa befolyásolja. A specifikus, ritka genetikai hibák következtében a normál béta láncot egy abnormális béta^s lánc helyettesíti, amely az alfa láncsal egyesülve alkotja a sarló alakú hemoglobin tetramert, az alfa₂ béta₂^s-et, melyet Hb-S-el jelölünk. A béta^s láncú gén szempontjából homozigóta egyedeknél, azaz az SS genotípusúaknál, akiknél nincs jelen Hb-A, fellép a sarlósejtes vérszegénység, míg a sarlósejtes jelleg azoknál a heterozigotáknál alakul ki, akik mind béta mind pedig béta^s láncú génekkel rendelkeznek, azaz, AS genotípusúak, és így Hb-A és Hb-S keverékek.

A sarlósejtes vérszegénység tulajdonképpen gyermekbetegség, és tünetek csecsemőkorban kezdenek kialakulni. Főbb megnyilvánulásai a krónikus hemolitikus anaémia és az érelzáródásos krízis, amely heves fájdalmat vált ki, valamint hosszan tartó és széles körű szervi károsodást okoz. Ilyenek például az ischémias ulcusok, csont infarktuszok, a proliferatív retinopátia, és az agyi trombózis. Ezen túlmenően szisztémás hatások is jelentkeznek, mint például a fertőzésekkel szemben növekvő fogékonyság, és csökkent mértékű növekedés és fejlődés. A klinikai esetek széles skálája ismeretes, és a betegek közül sokan már gyermekkorban meghalnak, míg a túlélők is rendszerint 30 éves koruk előtt elhaláloznak. (Úgy látszik, hogy a sarlósejtes jellegű egyedek megbetegedése és halandósága úgyszólván nem nagyobb, bár a tünetek azoknál is megjelenhetnek, akik két abnormális hemoglobint örököltek, sarlósejtes hemoglobin C betegség illetve thalassaemiás sarlósejtes betegség formájában.)

A betegségért felelős genetikai mutáció leggyakoribb a fekete afrikaiaknál és az afro-amerikaiaknál, de előfordul a görögöknél, olaszoknál, Izraelben, Szaud-Arábiában és Indiában. Az USA-ban a gén gyakoriságát a fekete népesség 8–10%-ára becsülik, ami körülbelül 50 000 homozigotás egyedet jelent.

A hemoglobin viselkedése (a Hb-S dominán-

soknál) az erythrocitákban (vörös vérszövetekben) a sarlósejtes vérszegénységben szenvedőknél más, mint a normál felnőtteknél (Hb-A dominánsoknál). Az eltérések az alábbiak:

A. Oxigén disszociációs görbe

Ha grafikont készítünk, melynek ordinátáján a hemoglobin oxigénnel való telítettségét ábrázoljuk az oxigén parciális nyomás függvényében (néha oxigén tenzióknak is nevezik) jellegzetes S-alakú görbét kapunk. A normális ember véréből kapott görbéhez viszonyítva a sarlósejtes vérszegénységben szenvedők vérével elvégzett vizsgálat során kapott görbe jobbra tolódik el. Ez azt jelenti, hogy a sarló alakú vörös vérszövetekben a hemoglobinnak csökkent oxigén affinitása van a normális vörös vérszövetéhez képest, azaz nagyobb oxigén nyomás szükséges ugyanolyan arányú telítettség eléréséhez. (A sarlósejtes jellegben szenvedő egyénektől vett vér esetében a görbe nem tér el jelentősen a normálistól.)

B. Deoxihemoglobin tetramér

Ha a sarlósejtes vérszegénységben szenvedők vörös vérszövetjét in vitro deoxigénezzük fiziológias körülmények között, a Hb-S hosszú polimerekké aggregálódik. Az aggregátum nem kovalens kötésű deoxi Hb-S molekulából áll, melyek viszkozus parakristályos gélle rendeződnek, ami folyékony kristálynak vagy taktoidnak is tekinthető. Ezt a deoxigénezéssel függő gélképződést, amely az intakt vörös vérszöveteknél is megfigyelhető különböző fizikai módszerek segítségével, például az optikai kettőtöréssel és az elektron mikroszkópiával, a vörös vérszövetek jellegzetes sarló alakú vagy maggal levél formájú deformációja (sarlóosodás), illetve alakíthatóságának elvesztése kíséri. A normális felnőtt egyedek vörös vérszövetjeinél ilyen viselkedés nem figyelhető meg.

A gélképződés és a sarlóosodás visszafordítható oxigénezéssel, azaz ha a deoxo Hb-S-et oxigénezzük formára alakítjuk vissza, kivéve azt a részt, amelyeket irreverzibilis sarló-celláknak nevezünk (ISC-nek), melyekre az jellemző, hogy nem képesek normál bikonkáv lemez alakúvá válni még a Hb-S gél feloldódása után sem.

Bár a pontos összefüggések még nem teljesen tisztázottak, ismeretes, hogy a gélképződés, a sarlóosodás és az alakíthatóság megszűnése a betegség kórélettanában szerepel: a sarló-sejtes vérszegénységben szenvedők vénás vérében a vörös vérszövetek 30–60%-a sarló alakú, míg a sarló-sejtes jellegű egyének esetében ez az arány csak körülbelül 1% nagyságrendű.

Mivelhogy a betegség eredete genetikai jellegű a sarló-sejtes vérszegénység gyógyítása igazából nem lehetséges semmiféle genetikai beavatkozással. Jelenleg a gyógyszeres kezelés csak a fájdalom és az aplasztikus krízis megszüntetésére korlátozódik, továbbá a fertőzés kezelésére és a kérdéses szerv terápiajára. Például műtéti beavatkozás vagy szülés előtt megelőzés céljából transzfúziót adnak (normális donoroktól). A jelenlegi kutatások elsődleges célja olyan gyógyszert találni, amely kompenzálja a sarlósejtes vérszegénység alapvető defektusát, de

a betegség molekuláris patogenezisének megértésében elért eredmények ellenére sincs még olyan vegyület, amely elég hatásosnak, és egyúttal elég biztonságosnak bizonyult volna ahhoz, hogy általánosan elfogadják. [Bővebb áttekintést lásd J. Dean és A. N. Schechter: „Sickle-cell anaemia: Molecular and cellular bases of therapeutic approaches” *New England Journal of Medicine*, 299 (1978) 752–763, 804–811, és 863–870. oldal].

A későbbiek során definiált (I) általános képletű vegyületek hatásosak a sarlósejtes vérszegénység tüneti kezelésében (azaz megszüntetik a betegség tüneteit és csökkentik az ilyen állapotban lévők szenvedését) és az alábbi tulajdonságokkal rendelkeznek:

A) Elősegítik az oxigén oldódási görbének a balra tolódását a normál (AA genotípusú) emberi vér esetében az in vitro vizsgálatoknál, azaz növelik az oxigén affinitását, és stabilizálják a Hb-A-nak az oxigénezett formáját.

B) Elősegítik a patkányvér esetében az oxigén oldódási görbe balra tolódását mind in vitro mind in vivo esetben.

C) Elősegítik a homozigóta sarlósejtes (SS gén típusú) emberi vér esetében az oxigén oldódási görbe balra tolódását az in vitro vizsgálatoknál.

D) Megakadályozzák a sarlósejt-rohamos kialakulását in vitro vizsgálatoknál a homozigóta sarlósejt emberi vér esetében és elősegítik a már sarlósejt-sejtek normál alakúra való visszaalakulását.

Az (I) általános képletben Q^1 jelentése (a) és (b) általános képletű csoport, amelyben Q^2 és Q^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és/vagy 1–4 szénatomszámú alkilcsoport,

X jelentése ciano- vagy karboxilcsoport vagy 5-tetrazolilcsoport azzal a kikötéssel, hogy ha X jelentése 5-tetrazolilcsoport, Q^1 jelentése az (a) általános képletű csoport.

A Q^2 és Q^3 esetében az alkil rész célszerűen 1–2 szénatomszámú (azaz metil- vagy etilcsoport), de célszerűen metilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek csoportjába tartoznak azok is, amelyekben Q^1 jelentése $(CH_2)_2-CH_2-X$ csoport, amelyben X jelentése karboxilcsoport vagy 5-tetrazolilcsoport.

A találmányunk magában foglalja az X helyén karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek 1–4 szénatomos alkilésztereinek és az aminocsoporton adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített amidjainak az előállítását is.

Az (I) általános képletű vegyületek sóiban a biológiai aktivitást az éter (anion) rész biztosítja, és a kation szerepe kevésbé fontos, bár gyógyszer esetében célszerű valamely gyógyászati lag elfogadható kationt használni. Használható sók például az ammóniumsók, alkálifémsók, mint például a nátrium- és káliumsók, valamint a szerves bázisokkal alkotott sók.

Az (I) általános képletű vegyületek közül megemlítjük továbbá azokat, amelyekben Q^1 jelentése az (a) vagy (b) általános képletű csoport és ezekben

X jelentése ciano-, 5-tetrazolil vagy $-COY$ csoport, ahol Y jelentése $-OR^1$ csoport, amelyben R^1

jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport, azzal a kikötéssel, hogy ha X jelentése 5-tetrazolilcsoport, Q^1 jelentése az (a) általános képletű csoport, továbbá ezeknek a vegyületeknek a sóit.

Az (I) általános képletű vegyületek közül elsősorban azok jelentősek, amelyekben X jelentése karboxilcsoport, valamint ezeknek a vegyületeknek a sói.

Különösen jelentősek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Q^1 jelentése $-(CH_2)_3-COOH$, $(CH_2)_2-CH(CH_3)-COOH$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-COOH$ és $-C_6H_4-COOH$ -csoport, valamint ezeknek a vegyületeknek a sói.

A továbbiakban különösen az az (I) általános képletű vegyület fontos, amelyben Q^1 jelentése $-(CH_2)_3-COOH$ csoport. Ezt a vegyületet, illetve ennek sóit a továbbiakban (Ia) jelű vegyületnek nevezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek valamint azok sói előállíthatók a hasonló szerkezetű vegyületek szintézisének használt módszerekkel, így például a következő irodalmi helyeken leírt eljárások szerint:

1. „Protective groups in Organic Chemistry” Kiadó: J. F. W. McOmie, Plenum Press (1973) ISBN 0-306-30717-0

2. „Compendium of Organic Synthetic Methods” Kiadó: I. Z. Harrison and S. Harrison, Wiley-Interscience, Vol. I. (1971) ISBN 0-471-35550-X

Vol. II. (1974) ISBN 0-471-35551-8 és Vol. III. Kiadó L. S. Hegedős és L. Wade (1977) ISBN

0-471-36752-4 és

3. Rodd: „Chemistry of Carbon Compounds” 2. kiadó Elsevier Publ. Co.

Az (I) általános képletű vegyületek találmány szerinti előállítása az alábbiak szerint történhet:

1. Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a (IV) általános képletű vegyületekből. A (IV) általános képletben Q^1 jelentése a fenti, $-OZ^2$ jelentése hidroxilcsoporttal alakítható csoport, Z^3 jelentése pedig formilcsoport, továbbá $-OZ^2$ és Z^3 együttesen az (V) általános képletnek megfelelően benzofurán-gyűrűt alkot.

Z^2 jelentése lehet többek között alkilcsoport, például 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, különösen metil-, etil-, izopropil- és terc-butilcsoport; aralkilcsoport, például benzilcsoport; acilcsoport, például alkanoilcsoport, különösen olyan alkanoilcsoport, amelyben az alkil rész 1–4 szénatomszámú, például acetyl-; metoxi-etoxi-metilcsoport; és tetrahidro-piranyilcsoport. Az ilyen csoportok eltávolíthatók, azaz hidrogénnel helyettesíthetők az ismert standard módszerek szerint. Így például az alkilcsoport eltávolítható magnézium-jodiddal vagy nátrium-tiokrezoláttal vagy (alacsonyabb hőmérsékleten) olyan reagens használatával, mint például bór-triklorid, vagy bór-tribromid, például diklórmetános közegben. Az acilcsoport eltávolítható lúgos hidrolizissel. Az alkilcsoport, a metoxi-etoxi-metilcsoport és a tetrahidro-piranyilcsoport eltávolítható savas hidrolizissel. Hidrogenolizissel (pél-

dál palládium–szén katalizátor használatával) az aralkilcsoportot távolíthatjuk el.

Az olyan vegyületek közül, amelyekben az —OZ² és Z³ csoport együttesen fentiek szerint definiált gyűrűt alkot, megemlítjük az (V) általános képletű benzofuránt, amelyben Q¹ jelentése a fenti. A benzofuránoknak (I) általános képletű vegyületé való alakítását ózonolizissal végezhetjük, majd ezt követően ecetsavban cink-gőzzel való kezeléssel vagy krómsavas hidrolizissal. Az 1,3-benzodioxánok esetében a savas hidrolízis célravezető.

2. Egy további módszer szerint az (I) általános képletű vegyület valamely (IX) általános képletű vegyületből állítható elő, amelyben Z⁶ jelentése olyan csoport, amely a fentiekben definiált X csoporttá alakítható át és Q⁴ jelentése (e) vagy (f) általános képletű csoport.

Így tehát az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben X jelentése 5-tetrazolilcsoport előállíthatók, ha valamely (IX) általános képletű vegyületet, amelyben Z⁶ jelentése tetrazolilcsoport, a körülményektől függően hidrazon-savval vagy annak sójával vagy salétromsavval reagáltatunk.

Az olyan (IX) általános képletű vegyületek, amelyekben Z⁶ jelentése formil-, —CH₂OH, vagy alkanoilcsoport (amelyben az alkil rész rövidszénláncú), például acetylcsoporth, a szokásos oxidációs módszerekkel, például sav-dikromát alkalmazásával olyan (I) általános képletű vegyületekké alakíthatók, amelyekben X jelentése karboxilcsoport. Meg kell jegyeznünk, hogy ilyen körülmények között a (IX) általános képletű vegyületben jelenlévő formilcsoportot, amely az (I) általános képletű vegyületben is szerepel, védenünk kell, majd a reakció végén a védőcsoportot el kell távolítanunk például az 1. pont szerinti módon. A (IX) általános képletű acetyl vegyületeket is átalakíthatjuk (I) általános képletű karbonsavakká, haloform reakció segítségével. Ezeket a karbonsavakat előállíthatjuk a megfelelő savkloridok és (rövidszénláncú alkilcsoportot tartalmazó) kevert anhidridek, például etilvegyületek hidrolízisével is (Z⁶ jelentése —CO—O—COEt).

A (IX) általános képletű rövidszénláncú alkilcsoportot tartalmazó kevert anhidridek és a sav-kloridok átalakíthatók az (I) általános képletű vegyülettel alkotott észterekké a megfelelő alkohollal reagáltatva, illetve az (I) általános képletű vegyület amidjaivá az említett kiindulási anyag ammonolízisével, amelyhez szükség szerint ammóniát vagy primer- illetve szekunder-amint használunk.

Megjegyezzük, hogy a közölt szintetikus eljárással bizonyos (I) általános képletű végtermékeket más, ugyancsak (I) általános képletű vegyületekké alakíthatunk át a szokásos módszerekkel. Így az észterek átalakíthatók a megfelelő karbonsavakká hidrolizissal, ennek sóit pedig úgy kapjuk meg, ha a hidrolízist alkális közegben végezzük (elszappanosítás). Amidokat is előállíthatunk ammonolízissal, a megfelelő primer vagy szekunder aminnal vagy ammóniával. Amidokat úgy is készíthetünk, hogy a karbonsavakat például trietil-aminnal és klór-hangysavas etilészterrel, majd ezt követően valamely ammóniumsóval illetve primer vagy szekunder aminnal kezeljük. Szubsztituátlan amido-

kat úgy is előállíthatunk, hogy valamely észtert nátrium-amiddal kezelünk cseppfolyós ammóniás közegben, de előállíthatjuk a karbonsavak ammónium sóinak hőkezelésével, vagy a megfelelő savnak karbamiddal történő reakciójával. A savakat, illetve azok sóit előállíthatjuk az amid savas vagy lúgos, célszerűen lúgos hidrolízisével, vagy úgy, hogy a szubsztituátlan amidot salétromsavval kezeljük. Az észtereket előállíthatjuk a savakból észterítéssel a megfelelő alkohol használatával, vagy a legalább két szénatomszámú alkil-észtereket a megfelelő olefinnel való kezelés segítségével bórtrifluorid jelenlétében. Az alkil-észtereket úgy is előállíthatjuk, hogy a sav ezüst sóit visszafolyató hűtő alkalmazása mellett etanolos közegben a megfelelő alkilhalogeniddel melegítjük, a metilésztert pedig specifikusan előállíthatjuk, ha a savat éteres közegben diazometánnal kezeljük. A benzilésztereket savakká alakíthatjuk hidrogenolizissal, például palládium–szén katalizátor alkalmazásával. Az egyik észtert más észterre alakíthatjuk a szokásos átészterítési eljárással.

Az (I) általános képletű nitrileket (X jelentése cianocsoport) egyszerűen hidrolizissal karbonsavakká alakíthatjuk (X jelentése karboxilcsoport), vagy fokozatos hidrolizissal a megfelelő telítetlen amidokká alakíthatjuk. Az említett nitrileket az (I) általános képletű megfelelő 5-tetrazol vegyületekké is alakíthatjuk, ha azokat hidrazon-savval vagy annak sóival reagáltatjuk. A reakciót célszerűen magasabb hőmérsékleten végezzük, valamely hidrazon-sav-sóval, például az ammóniumsóval, és a reakciót poláros, aprotikus közegben hajtjuk végre, mint például dimetilszulfát vagy dimetilformamid.

3. Az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk továbbá az (X) általános képletű benzoészter dekarboxilezésével, amelyben Q¹ jelentése a fenti, és Z⁷, Z⁸ és Z⁹ közül az egyik jelentése karboxilcsoport, a másik kettő pedig hidrogénatom.

A dekarboxilezést bármely szokásos módszer segítségével elvégezhetjük, például úgy, hogy az (X) általános képletű vegyületet kinolinban réz jelenlétében melegítjük, vagy dioxánnal savas alumínium-oxid jelenlétében.

A (X) általános képletű savak közül legalkalmasabbak azok, amelyben Z⁷ jelentése karboxilcsoport, és Z⁸ és Z⁹ jelentése hidrogénatom.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése karboxilcsoport vagy 5-tetrazolilcsoport izolálhatjuk, mint ilyet, vagy sójának formájában. Az említett vegyületek sóvá alakíthatók vagy a sók a szabad savakká alakíthatók, vagy jól ismert és szokásos módszerek valamelyikével. Így azok a sók, amelyek gyógyászatilag nem fogadhatók el, felhasználhatók karboxil- vagy 5-tetrazolil vegyületek, illetve azok gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására.

Ha az itt leírt eljárás az (I) általános képletű vegyületek optikai izomerjeinek elegyét vagy azok intermedierjét szolgáltatják, az egyes izomereket a szokásos módszerekkel szétválaszthatjuk.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek gyógyászatban a hemoglobinopathia tüneti kezelésére, és különösen a sarlósejtes vérszegénység tüneteinek enyhítésére, valamint az

ilyen betegségben szenvedők állapotának javítására használhatók. A vegyületek alkalmazhatók rendszeresen vagy pedig heveny tünetek enyhítésére is.

Az embergyógyászatban a vegyületek adagolhatók orálisan, parenterálisan (beleértve a szubkután, intradermális, intramuszkuláris és intravénás adagolást) és rektális úton.

A tüneti kezelés céljára elegendő dózismennyiség számos tényezőtől függ. Így a kezelt személy tulajdonságaitól, a hemoglobinoopathia típusától, a kezelendő személy állapotának súlyosságától, az adagolás módjától, és végül a kezelőorvos megítélésétől.

A hatékony és a tűrőképesség kérdésében az orvost nem csupán a páciens állapotának alakulása tájékoztatja, hanem ennek eldöntésére standard in vitro hematológiai vizsgálatok is végezhetők, például amilyeneket a korábbiakban leírtunk, továbbá a vörösvérsejtek szűrhetőségének vizsgálata, amelyet Dean és Schechter ismertetett a 4 137 309. lajstromszámú USA-beli szabadalmi leírásban. A hatásos dózis általában napi 1–500 mg/testsúly kg között változhat embereknél, célszerűen 5–100 mg/testsúly kg naponta, de leggyakrabban a hatásos dózis 10–50 mg/testsúly kg naponta. Hacsak külön nem jelöljük, az összes megadott súlyt az (I) általános képletű vegyület karbonsav vagy 5-tetrazolil-sav formájára értjük. A sók, észterek, amidok és nitrilek esetében ezek az értékek megfelelő arányban változnak. A kívánt dózist célszerűen két- illetve négy részben adagoljuk naponta. Így például, ha három részben adagoljuk, az egyes dózisok súlya 0,33–167, vagy célszerűen 1,67–33,3 vagy még inkább 3,33–16,7 mg/sav/testsúly kg-onként. Optimálisan 6,67 mg/sav/testsúly kg-onként. Így egy 50 kg-os ember napi adagja 50 mg és 25 g/sav között változhat, célszerűen 250 mg és 5 g/sav között, amelyet leggyakrabban napi három egyenlő dózisban adagolnak, melyek súlya 16,7 mg és 8,33 g között változik, de célszerűen 83,3 mg és 1,67 g között, és legelőnyösebben 167 mg és 833 mg között. Optimális esetben egy ember napi adagja 1,0 g/sav/, melyet napi három részben adagolnak, egyébként 333 mg mennyiségben (a fenti értékek mind az (I) általános képletű vegyület sav formájára vonatkoznak).

Annak ellenére, hogy az (I) általános képletű vegyületet magát is adagolhatjuk, célszerű azt valamely gyógyászati készítmény formájában alkalmazni. Így az (I) általános képletű vegyületet egy vagy több alkalmas hordozóval, illetve adott esetben más hatóanyagokkal együtt gyógyszerre alakíthatjuk. Az „alkalmas” hordozó azt jelenti, hogy az kompatibilis a gyógyszer más hatóanyagaival is, és a kezelt személyre nézve nem deleterius.

A gyógyszert elkészíthetjük orális, parenterális (beleértve a szubkután, intradermális, intramuszkuláris és intravénás adagolást) és rektális adagolásra alkalmas módon, de az adagolás legalkalmasabb módja függhet például a kezelt személy állapotától. A készítményeket általában egységdózis formájában forgalmazhatjuk és a gyógyszeriparban jól ismert módszerek bármelyikével előállíthatjuk. A módszerek mindegyike abban áll, hogy az (I) általános képletű vegyületet, azaz a hatóanyagot,

az egy vagy több komponensből álló hordozóval elegyítjük. A gyógyszerre alakítás általában úgy történik, hogy a hatóanyagot egyenletesen és nagyon alaposan elkeverjük a folyékony halmazállapotú hordozóval, vagy finoman eloszlatjuk a szilárd halmazállapotú hordozóval vagy mindkettővel, és a terméket kívánt alakban forgalmazzuk.

Az orális adagolásra alkalmas készítmények lehetnek kapszulák, tabletták vagy bevont tabletták, melyek a hatóanyagot kívánt mennyiségben tartalmazzák. Lehetnek továbbá porok vagy granulátumok, oldatok, vizes vagy nem-vizes szuszpenziók, továbbá olaj-víz vagy víz-olaj típusú emulziók. A hatóanyagot paszta, bolus vagy szirup formájában is elkészíthetjük.

A tabletták elkészíthetők préssel vagy összeolvastással, adott esetben egy vagy több összetevő felhasználásával. A sajtolott tablettákat elkészíthetjük úgy, hogy a granulátum- vagy poralakú tiszta hatóanyagot adott esetben kötőanyaggal, felületaktív anyaggal vagy diszpergálószerrel összekeverve alkalmas berendezésen tablettává sajtoljuk. Az olvasztott tablettákat úgy készíthetjük el, hogy különböző folyadékkal megnedvesített poralakú vegyületek elegyét alkalmas berendezésen összeömlesztjük. A tablettákat adott esetben bevonhatjuk vagy rovátkával elláthatjuk, és elkészíthetjük úgy is, hogy a hatóanyag lassú vagy kontrollált felszabadulását biztosítsuk.

A parenterális adagolás céljaira vizes vagy nem vizes steril oldatokat készíthetünk, amelyek tartalmazhatnak antioxidánsokat, puffer-anyagokat, baktériumölő anyagokat és olyan oldott anyagokat, amelyek a készítményt a páciens vérével izotóniássá teszik. Készíthetünk továbbá vizes vagy nem-vizes steril szuszpenziókat, amelyek szuszpendálóanyagot és hígítóanyagokat is tartalmazhatnak. A készítmény forgalmazható egységdózis vagy multidózis formájában, például lezárt ampullában vagy fiolában. De tárolhatjuk fagyaszttva szárított (lío-filizált) állapotban is, amelyhez csupán a steril hordozót, például vizet kell hozzáadni az injekció elkészítéséhez, közvetlenül a felhasználás előtt. Rögtönzött injekciós oldatokat vagy szuszpenziókat is készíthetünk az előbb leírt steril porokból, granulátumokból és tablettákból.

A rektális adagolásra alkalmas készítmények forgalmazhatók végbélkúpok formájában a szokásos hordozókkal, mint például a kakaóvaj.

Az egységdózisok célszerűen egy napi dózist vagy ennek nagy részét tartalmazzák az (I) általános képletű vegyületből, a fenti, ismertett mennyiségben, vagy ennek megfelelő törtresztét.

Meg kell jegyezni, hogy a készítmények a fent említett alkotókon kívül más szokásos anyagokat is tartalmazhatnak, például az orális adagolásra szánt készítmények illatosító anyagokat.

Az (I) általános képletű vegyületeket olyan, a szakmában ismert formában is forgalmazhatjuk, amelyből a hatóanyag csak hosszabb idő múlva szabadul fel, mikor a készítmény a páciens testében, a felszívódásra alkalmas helyen van.

Az (I) általános képletű vegyületeket használhatjuk továbbá a beteg testéből vett vér kezelésére is. Az ilyenfajta kezelést elvégezhetjük úgy, hogy a

vérből elkülönítünk egy alkalmas térfogatot, azt elegyítjük az illető vegyülettel, és a kezelt vért transzfúzió formájában visszavezetjük. Egy másik lehetőség szerint a kezelést folyamatosan végezzük a jól ismert hemodialízishez hasonló módon, amely szerint bizonyos ideig folyamatosan veszünk vért, majd ezt elkeverjük az (I) általános képletű vegyülettel, és visszavezetjük a páciensbe. Mindkét módszert célszerű steril körülmények között végezni, és szükség szerinti gyakorisággal megismételni. A kezelést mindkét esetben ellenőrizhetjük például a korábban említett in vitro eljárásokkal. Az (I) általános képletű vegyület koncentrációja a vérben általában 0,1–100 mmól célszerűen 0,3–33 mmól, de leginkább 1–10 mmól. Az optimális koncentráció 3 mmól.

Az (I) általános képletű vegyületek az emberi gyógyászatban más területein is eredményesen használhatók.

1. Tüdő rendellenességek tüneti kezelésére, különösen emphysema és krónikus bronchitis esetében.

A tüdő-emphysema patológiai kifejezéssel azt jelenti, hogy a bronchiolusok végződésétől distálisan megnövekszik a légter mérete azért, hogy azok fala szétrombolódik. A klinikai gyakorlatban ez a betegség a légutak krónikus elzáródásával jár együtt.

A krónikus bronchitis felfogható mint állandóan visszatérő, expektorációval kísért köhögés, amely csak nem-specifikus tüdő megbetegedéssel hozható összefüggésbe.

2. A csökkent oxigéntartalom (hypoxia) hatásai-val szembeni védelemre, például a nagy magasságban előforduló hypoxiával szemben.

3. Daganatok sugárzás-érzékenyítésére (azaz a daganatokat érzékenyebbé tehetjük a sugárzással szemben) a daganatos betegségek sugárterápiájának járulékaként.

Az (I) általános képletű vegyületeket ezen további felhasználások esetén ugyanolyan módon, ugyanolyan dózisokban vagy ezeknek részleteiben és ugyanolyan készítmények formájában adagolhatjuk, mint ahogy azt korábban ismertettük a haemoglobinopathia tüneti kezelésénél. Bár meg kell jegyezni, hogy a hatásos dózis nagysága megint csak függ a korábban említett általános feltételektől, nevezetesen a páciensről magától, annak állapotától, az eset súlyosságától illetve az adagolás módjától. Az adagolás leghatékonyabb módja megint csak függhet például a páciens állapotától. Ha ez klinikailag indokolt, a vegyületeket felhasznalhatjuk a beteg vérének testen kívüli kezelésére is, mint azt fent ismertettük.

A fentiekben definiált (IV), (IX) és (X) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a hasonló szerkezetű vegyületek szintézisének használt jól ismert módszerekkel: különösen az (I) általános képletű vegyületeknél ismertett módszerek alkalmazásával, a megfelelő kiindulási anyagokból.

A következő példakkal a találmány szerinti eljárást kívánjuk illusztrálni, de ezek semmiféle korlátozást nem jelentenek a találmány oltalmi körére vonatkozóan. A példákban a hőmérsékleteket mindenütt °C-ban adjuk meg.

1. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

5 A lépés: 5-(2-formil-3-metoxifenoxi)-pentánsav előállítása

16,875 g (0,111 mól) 2-hidroxi-6-metoxi-benzaldehidet, 23,25 g (0,111 mól) 5-bróm-pentánsav-etilésztert, 16,5 g vízmentes káliumkarbonátot, 0,675 g nátriumjodidot és 150 ml 95%-os etanolt visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett melegítünk keverés közben 16 óráig. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, leszűrjük és a szilárd részt etanollal jól kimossuk. A szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot éter és víz között megosztjuk. Az éteres réteget elválasztjuk és 2 n nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot 300 ml 95%-os etanol és 450 ml 0,66 n nátriumhidroxid-oldat elegyében feloldjuk, és szobahőmérsékleten 4 óráig keverjük. A reakcióelegyet ezután felére betöményítjük és vízzel hígítjuk. Az elegyet éterrel egyszer extraháljuk és a vizes fázist tömény sósav-oldattal hűtés közben megsavanyítjuk. A képződött kristályos anyagot leszűrjük és vízzel jól kimossuk. Etilacetát-petroléter elegyből átkristályosítjuk, 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentánsavat kapunk, melynek olvadáspontja 99–101 °C. Kitermelés: 15,4 g (55%) A $C_{13}H_{16}O_5$ tömegképlet alapján:

30 számított C 61,89%, H 6,39%
talált C 61,98%, H 6,58%.

B lépés: 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

35 504 mg (0,002 mól) 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentánsavat feloldunk 20 ml vízmentes diklórmétánban és az oldatot –70 °C-ra hűtjük keverés közben. 3,76 ml vízmentes diklórmétánban oldott 0,94 g (0,008 mól) bórtrikloridot (0,25 g/ml-es oldat) adunk hozzá cseppenként 10 perc leforgása alatt és az elegyet –70 °C-on további 15 percig keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, és itt további 1,25 óráig keverjük. 10 °C-ra való lehűtés után 15 ml 10%-os nátriumacetát oldatot adunk hozzá cseppenként, keverés közben úgy, hogy a hőmérséklet ne lépje túl a 15 °C-t. A kapott elegyet 50 ml etil-acetáttal hígítjuk és leszűrjük. A szűrletet választótölcsérbe vesszük és a vizes fázist elválasztjuk. A szerves fázist 10%-os nátriumkarbonáttal extraháljuk (kétszer 50 ml), majd az egyesített extraktumokat tömény sósav-oldattal megsavanyítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk és szárazra pároljuk. K kristályos szilárd anyagot kapunk, melyet minimális mennyiségű 95 : 5 arányú kloroform-metanol elegyben feloldunk, és szilikagél-9-ágyon engedjük át. A szűrlet bepárlása és benzol-petroléter elegyből történő átkristályosítása után 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat kapunk, melynek olvadáspontja 97–99 °C. Kitermelés: 0,16 g (34%) A $C_{12}H_{14}O_5$ összegképlet alapján

60 számított C 60,50%, H 5,92%
talált C 60,42%, H 6,15%.

65

2. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

25 g (0,099 mól) 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentánsavat, melyet az 1. példa szerint állítunk elő, feloldunk 600 ml vízmentes diklórmétánban keverés közben, -70°C -on. 100 ml vízmentes diklórmétánban oldott 50 g bór-trikloridot adunk hozzá nyomáskiegyenlítő csepegtető-tölcsér segítségével olyan mértékben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne emelkedjen -60°C fölé (körülbelül negyed óra). Szobahőmérsékleten az elegyet tovább keverjük, körülbelül 1 óráig, majd óvatosan 500 ml 10%-os nátriumacetát oldatra öntjük. A kapott elegyet leszűrjük és a rétegeket szétválasztjuk. A vizes fázist diklórmétánnal egyszer extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat bepároljuk. A maradékot 1 : 1 arányú etilacetát-éter elegyében feloldjuk és 5%-os nátriumkarbonát oldattal extraháljuk (négy-szer 250 ml-rel). Az egyesített extraktumokat tömény sósav-oldattal megsavanyítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes nátriumsulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 100 ml acetonban feloldjuk és keverés közben 400 ml $40-60^{\circ}\text{C}$ forráspontú petroléterrel kezeljük. A felül elhelyezkedő halványsárga oldatot a vörös maradéktól dekantálással elkülönítjük és leszűrjük. Bepárlás után 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat kapunk, melynek olvadáspontja $96-98^{\circ}\text{C}$ benzol/petroléter elegyből átkristályosítva. Kitermelés: 5,6 g (24%)

3. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

A lépés 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav-etilészter előállítása

3 g (0,013 mól) 2-hidroxi-6-benziloxi-benzaldehyd, 2,75 g (0,013 mól) 5-bróm-pentánsav-etilészter és 2,16 g (0,0156 mól) vízmentes káliumkarbonát, 0,195 g nátriumjodid és 15 ml vízmentes dimetilformamid elegyét $60-80^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten 3 óráig keverjük, majd szobahőmérsékleten folytatjuk a keverést egy éjszakán át. Az elegyet ezután 50 ml vízre öntjük és kétszer 80 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat kétszer 20 ml 10%-os vizes nátriumhidroxid-oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 4,0 g 5-(2-formil-3-benziloxi-fenoxi)-pentánsav-etilésztert kapunk, halványsárga olaj formájában. Kitermelés 86%.

B. lépés 5-(2-formil-3-benziloxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

3,61 g (0,01 mól) 5-(2-formil-3-benziloxi-fenoxi)-pentánsav-etilészter, 1,19 g (0,021 mól) káliumhidroxid és 40 ml etanol elegyét $50-60^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten 5 óráig keverjük. Az etanolt vákuumban lehajtjuk és a maradékot 50 ml vízben feloldjuk, majd az oldatot kétszer 80 ml éterrel extraháljuk. A vizes fázist 2n vizes sósav-oldattal hozzáadásával megsavanyítjuk, és a terméket háromszor 50 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített

éteres extraktumokat vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk és vákuumban betöményítjük. 3,0 g 5-(2-formil-3-benziloxi-fenoxi)-pentánsavat kapunk, sárga olaj formájában, amely állás közben kristályosodik. Kitermelés 91%. A nyers terméket benzol-petroléter elegyből $30-40^{\circ}\text{C}$ -on átkristályosítva halvány krémszínű kristályokat kapunk, melynek olvadáspontja 110°C .

10 C. lépés 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

1,0 g (0,003 mól) 5-(2-formil-3-benziloxi-fenoxi)-pentánsav alkoholos oldatát, amely 5% csontszénre felvitt palládium katalizátort is tartalmaz (0,61 g) atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. 20 perc múlva, mikor a reakció befejeződik, a katalizátort leszűrjük és az etanolt vákuumban eltávolítjuk. 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat kapunk. Olvadáspontja 94°C . Kitermelés: 0,63 g (96%)

4. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

25 A. lépés 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentánsav-etilészter előállítása

26,0 g (0,71 mól) 2-hidroxi-6-metoxi-benzaldehyd, 27,1 ml (0,17 mól) 5-bróm-pentánsav-etilésztert, 25,4 g vízmentes káliumkarbonátot és 1,04 g nátriumjodidot 230 ml etanolban feloldunk és az oldatot visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 16 óráig melegítjük, keverés közben. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és a kapott szilárd anyagot etanollal kimossuk. A szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot megosztjuk 200 ml éter és 200 ml víz között. A szerves fázist elkülönítjük és 150 ml 2n nátriumhidroxid-oldattal semlegesítjük, majd 150 ml vízzel és 150 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. Vízmentes magnézium-sulfáttal szárítjuk és bepároljuk. 32,97 g 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentánsav-etilésztert kapunk, halványsárga olaj formájában, amely hűtőszekrényben való tároláskor megszilárdul. Kitermelés 67%.

45 B. lépés 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

40,3 g (0,157 mól) jódot feloldunk 500 ml vízmentes etanolban (melyet nátriummal szárítottunk) és az oldat 10 ml-ét keverés közben 15,5 g (0,636 g-atom) fém magnézium és 50 ml éter elegyéhez öntjük. Amikor a reakció már lezajlott, a maradék jódoldatot olyan ütemben adjuk hozzá cseppenként az elegyhez, hogy az enyhén éppen forrásban legyen. Amikor a hozzáadás teljesen befejeződött, a reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett addig melegítjük, amíg szintelen oldatot kapunk (körülbelül fél óra). A lehűtött reakcióelegyet leszűrjük és az elreagálatlan magnéziumfémot 100 ml éterrel lemossuk. Az így előállított szintelen magnéziumjodid-oldatot cseppenként hozzáadjuk 30,0 g (0,106 mól) 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentánsav-etilészter tetrahidrofurános oldatához (a 300 ml tetrahidrofuránt molekulaszintén szárítjuk). A hozzáadást olyan mértékben végezzük, hogy az elegy gyengén forrásban legyen. Az

oldatból finom sárga csapadék válik ki. Az elegyet visszafolyatódó hűtő alkalmazása mellett keverés közben 5 óráig melegítjük. A lehűtött reakcióelegyet 400 ml 10%-os sósav-oldatra öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist pedig kétszer 50 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat, amelyek az 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav-etilésztert tartalmazza, kétszer 150 ml éterrel mossuk és háromszor 150 ml 2n nátriumhidroxid-oldattal extraháljuk. Az egyesített vizes extraktumokat tömény, jéghideg sósav-oldattal meg-savanyítjuk. A képződött csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, leszivatjuk, majd petroléter-etanol eleggyel (6 : 1, 60 ml) a színező anyagot gyorsan kimossuk. A nyers terméket exsikkátorban foszfor-pentoxiddal szárítva, barnás színű szilárd anyagot kapunk, melyet etilacetátban feloldunk. Az oldathoz 10 g semleges alumínium-oxidot és 5 g csontszén adunk, és az elegyet fél óráig élénken keverjük, majd leszűrjük. Halványsárga színű oldatot kapunk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat kapunk, melynek olvadáspontja 98–99 °C, etilacetát-petroléter elegyből átkristályosítva. Kitermelés: 15 g (66%)

5. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

2,0 g (0,0070 mól) 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentánsav-etilésztert, melyet a 4. példa szerint állítottunk elő, 2,06 g (0,014 mól) nátrium-tiokrezolatot, 2,48 ml hexametil-foszfor-amidot és 10 ml benzolt helyezünk egy gömblobbikba és az elegyet 18 óráig visszafolyatódó hűtő alkalmazása mellett melegítjük. Az 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav-etilésztert tartalmazó elegyet ezután lehűtjük, és 20 ml 2n nátriumhidroxid-oldatra öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, 20 ml éterrel hígítjuk, majd kétszer 20 ml 2n nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A vizes fázisokat összegyűjtjük és kétszer 20 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist előntjük, a vizes fázist pedig tömény sósav-oldattal meg-savanyítjuk. A keletkezett csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és exsikkátorban foszfor-pentoxiddal szárítjuk. 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat kapunk, melynek olvadáspontja 98–99 °C etil-acetát-petroléter elegyből történt átkristályosítás után. Kitermelés: 1,5 g (92%)

6. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

A. lépés 5-(2-formil-3-hidroxi-4-metoxikarbonil-fenoxi)-pentánsav-etilészter előállítása

10,0 g (0,051 mól) 2,4-dihidroxi-3-formil-benzoesav-metilésztert adunk 100 ml dimetilformamidhoz, majd az elegyhez 1,344 g (0,056 mól) nátriumhidroxidot adunk részletekben. Az elegy felmelegszik és pezsgés indul meg. Amikor a hozzáadást befejeztük, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 óráig keverjük. Az oldathoz ezután 0,765 g nátriumjodidot, 11,7 g (0,056 mól) 5-bróm-valeriánsav-

etilésztert és további 20 ml dimetilformamidot adunk. Az elegyet 60 °C-ra melegítjük és 5 napig ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután lehűtjük, 200 ml vízre öntjük, tömény sósav-oldattal megsavanyítjuk és kétszer 75 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist kétszer 75 ml vízzel, 50 ml 5%-os nátriumhidroxid-oldattal, majd ismét 50 ml vízzel és 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. Vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 6,92 g 5-(2-formil-3-hidroxi-4-metoxi-karbonil-fenoxi)-pentánsav-etilésztert kapunk, sárga olaj formájában. Kitermelés 42%. A kapott terméket oszlop-kromatográfiával tisztítva halványsárga szilárd anyagot kapunk.

B. lépés 5-(2-formil-3-hidroxi-4-karboxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

0,5 g (0,0015 mól) 5-(2-formil-3-hidroxi-4-karboxi-fenoxi)-pentánsav-etilésztert adunk 10 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldathoz és az elegyet szobahőmérsékleten 2 óráig keverjük. Ezután megsavanyítjuk tömény sósav-oldattal, és a kapott csapadékot leszűrjük, szívással szárítjuk és kevés etanollal kimossuk. Ezután exsikkátorban foszforpentoxiddal szárítjuk. 0,38 g 5-(2-formil-3-hidroxi-4-karboxi-fenoxi)-pentánsavat kapunk, melynek olvadáspontja 165–166 °C. Kitermelés 90%.

C. lépés 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

0,2 g (0,0007 mól) 5-(2-formil-3-hidroxi-4-karboxi-fenoxi)-pentánsavat, 0,1 g savanyú alumínium-oxidot, 10 ml vizet és 3 ml dioxánt 4 óráig visszafolyatódó hűtő alkalmazása mellett melegítünk. Az elegyet ezután lehűtjük, nátriumhidroxid-oldat hozzáadásával meglúgosítjuk, majd leszűrjük. A szűrletet tömény sósav-oldattal megsavanyítjuk, a kapott csapadékot leszűrjük, kevés vízzel mossuk, majd exsikkátorban foszforpentoxiddal szárítjuk. A cím szerinti vegyületet halványsárga, szilárd anyag formájában kapjuk meg. A termék azonos a 4. példa szerinti vegyülettel. Vékonnyréteg-kromatográfia szerint az anyag homogén. Kitermelés: 0,04 g (23%).

7. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

A 6. példa szerint előállított 5-(2-formil-3-hidroxi-4-karboxi-fenoxi)-pentánsavból 0,2 g-ot (0,0007 mól), 0,05 g rezet és 5 ml kinolint összekeverünk és az elegyet 210 °C-on fél óráig melegítjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és leszűrjük. 20 ml étert adunk hozzá és a szerves fázist háromszor 20 ml 2n sósav-oldattal, majd 20 ml vízzel és 20 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumszulfáttal szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Halványsárga olaj formájában 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat kapunk, amely állás közben megszilárdul. Vékonnyréteg-kromatográfiával az anyag homogénnek bizonyult (szilikagél lemezek; kloroform-metanol 10 : 1 arányú elegyével). Kitermelés: 0,1 g (57%)

8. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav
nátriumsójának előállítása

125 mg (0,52 mmól) 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat adunk 42 mg (0,5 mmól) vízmentes nátrium-hidrogénkarbonátnak 20 ml vizes oldathoz. Az elegyet gőzfürdőn, keverés közben gyengén melegítjük körülbelül 10 percig, majd lehűtjük, és a szilárd részt szűrővel elkülönítjük. A vizes oldatot fagyasztással szárítjuk. A szilárd maradékhoz étert adunk, és a szilárd részt leszűrjük és éterrel mossuk. 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav-nátrium-0,66-hidráttal kapunk. Kitermelés: 0,12 g.

9. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav
diciklohexil-ammónium sójának előállítása

119 mg (0,5 mól) 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat feloldunk 5 ml etilacetátban és az oldatot nitrogén atmoszféra alatt 0 °C-ra hűtjük. 0,11 ml (100 mg, 0,55 mól) diciklohexilamint adunk hozzá és az elegyet 0 °C-on, nitrogén atmoszféra alatt fél óráig keverjük. A kicsapódott szilárd anyagot leszűrjük és etilacetáttal mossuk. 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav diciklohexilammónium-sójának 0,25 hidrátját kapjuk meg, melynek olvadáspontja 114–115 °C. Kitermelés: 0,13 g

10. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánamid
előállítása

595 mg (0,0025 mól) 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat feloldunk 5,5 ml vízmentes tetrahidrofuranban, és hűtőkeverékbe merítve – 10 °C-ra hűtjük. Az oldathoz keverés közben nitrogénatmoszféra alatt cseppenként injekciós fecskendőből 0,35 ml (0,0025 mól) trietilamint adunk. 5 perc múlva hasonló módon 25 ml (0,0025 mól) klórhangyasav-etilésztert adunk hozzá. További 15 perc múlva 0,4 g ammóniumklorid 1,1 ml vizes oldatát és 1,6 ml tetrahidrofuránt adunk hozzá, melyet előzőleg 0 °C-ra hűtünk le. Az elegyet élénk keverés közben szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni körülbelül 30 perc alatt, és szobahőmérsékleten további 15 percig keverjük. Ezután etilészter-etilacetát 1 : 1 arányú elegyével és 1n sósav-oldattal felhígítjuk. A rétegeket szétválasztjuk és a szerves fázist híg nátriumhidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd gyorsan 25 ml 2n nátriumhidroxid-oldattal extraháljuk. A rétegeket szétválasztjuk és a szerves fázist rögtön megsavanyítjuk hígított sósav-oldattal és etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat hígított nátriumhidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk és szárazra pároljuk. 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánamidot kapunk. Etilacetát petroléter elegyből történő átkristályosítás után az olvadáspont 94–95 °C. Kitermelés: 0,2 g (34%).

11. példa

N,N-dietil-5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentán-
amid előállítása

595 mg (2,5 mmól) 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat feloldunk 7,5 ml vízmentes diklórmetánban nitrogénatmoszférában, keverés közben és az elegyet hűtőfürdőbe merítve – 10 °C-ra hűtjük. Az oldathoz cseppenként injekciós fecskendőből 0,35 ml (2,5 mmól) trietilamint adunk. 5 perc elteltével hasonló körülmények között 0,25 ml (2,5 mmól) klórhangyasav-etilésztert adunk, majd további 15 perc múlva hasonlóképpen 0,26 ml (2,5 mmól) dietilamint adunk. A reakcióelegyet – 10 °C-on 10 percig keverjük, majd 10–15 °C-ra hagyjuk felmelegedni. 50 ml éterrel és vízzel való hígítás után a vizes fázist elkülönítjük, és a szerves fázist hígított nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, és 25 ml 2n nátriumhidroxid-oldattal gyorsan extraháljuk. A rétegeket szétválasztjuk és a vizes fázist rögtön megsavanyítjuk hígított sósav-oldattal és éter/etilacetát elegyével extraháljuk. Az egyesített extraktumokat hígított nátriumhidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk és szárazra pároljuk. A kapott olajat 40 g G kovasav-géllal töltött rövid oszlopon kromatografáljuk. Az eluálást kloroform-metanol 95 : 5 arányú elegyével végezzük. Szintelen olaj formájában N,N-dietil-5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánamidot kapunk, mely a kromatográfia szerint homogén (kloroform-metanol 95 : 5, R_f 0,35), és az NMR, IR és UV spektrumok a jelzett struktúrát igazolták. Kitermelés: 0,443 g (60,5%)

12. példa

N-izopropil-5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentán-
amid előállítása

595 mg (2,5 mmól) 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat feloldunk 7,5 ml vízmentes diklórmetánban nitrogénatmoszféra alatt keverés közben, és az elegyet hűtőfürdőbe merítve – 10 °C-ra hűtjük. Az oldathoz cseppenként injekciós fecskendőből 0,35 ml (2,5 mmól) trietilamint adunk. 5 perc elteltével, hasonló körülmények között 0,25 ml (2,5 mmól) klórhangyasav-etilésztert adunk, majd további 15 perc múlva hasonlóképpen 0,215 ml (2,5 mmól) izopropilamint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, és itt fél óráig keverjük. 50 ml éterrel és 1n sósav-oldattal való hígítás után a vizes fázist elkülönítjük és a szerves fázist hígított nátriumhidrogén-karbonát-oldattal mossuk, és 25 ml 2n nátriumhidroxid-oldattal gyorsan extraháljuk. A rétegeket szétválasztjuk és a vizes fázist rögtön megsavanyítjuk hígított sósav-oldattal, és éter/etilacetát elegyével extraháljuk. Az egyesített extraktumokat hígított nátriumhidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk és szárazra pároljuk. N-izopropil-5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánamidot kapunk, melynek olvadáspontja 92–93 °C etilacetát-petroléter elegyből történő átkristályosítás után. Kitermelés: 0,2 g (29%)

13. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav-etilészter előállítása

A 4. példa szerint előállított 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentánsav-etilészter 4,38 g-ját (0,0156 mól) feloldjuk 45 ml vízmentes tetrahidrofuranban és az oldathoz cseppenként 95 ml éterben oldott 6,533 g (0,0235 mól) magnéziumjodidot adunk. Az elegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazása mellett melegítjük 5 óráig. A lehűtött elegyet 10%-os sósav-oldatra öntjük. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagélén kromatografáljuk kloroformmal eluálva. 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 32–33 °C. Kitermelés: 3,18 (76%)

14. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

A 13. példa szerint előállított 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav-etilészter 0,5 g-ját (0,00188 mól) feloldjuk 10 ml 2n nátriumhidroxid-oldatban és az oldatot szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. A kapott sárga oldatot lehűtjük és tömény sósav-oldattal megsavanyítjuk és a képződött csapadékot leszűrjük, és vízzel jól kimossuk. 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat kapunk, melynek olvadáspontja 98–99 °C, benzol-petroléter elegyből átkristályosítva. A termék azonos a 4. példa szerint előállított végtérmeccel (NMR spektrum, olvadáspont és kevert olvadáspont alapján). Kitermelés: 0,3 g (65%)

15. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentán-nitril előállítása

A. lépés 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentán-nitril előállítása

3,04 g (0,02 mól) 2-hidroxi-6-metoxi-benzaldehidet, 3,81 g (0,02 mól) 5-bróm-pentán-nitrilt, 2,97 g vízmentes káliumkarbonátot, 0,12 g nátriumjodidot és 15 ml etanolt 4 és fél óráig keverünk, melegítés mellett visszafolyató hűtő alkalmazásával. A lehűtött reakcióelegyet leszűrjük és a szilárd részt etanollal jól kimossuk. A szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot éter és víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk és 2n nátriumhidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk és bepároljuk. 2,92 g 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentán-nitrilt kapunk, melynek olvadáspontja 71–72 °C, benzol/petroléter elegyből átkristályosítva. Kitermelés 63%.

B. lépés 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentán-nitril előállítása

2,33 g (0,01 mól) 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentán-nitrilt feloldunk 28 ml vízmentes tetrahidrofuranban, melyhez cseppenként 55 ml vízmentes

éterben oldott 4,17 g (0,015 mól) magnéziumjodidot adunk. Az elegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 5 és fél óráig melegítjük. A lehűtött elegyet 50 ml 10%-os sósav-oldatra öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist pedig etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, és 25 ml 2n nátriumhidroxid-oldattal gyorsan extraháljuk. Az elkülönített vizes fázist azonnal megsavanyítjuk tömény sósav-oldattal hűtés közben, és a kapott szilárd csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, így 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentán-nitrilt kapunk, melynek olvadáspontja 66–67 °C, benzol-petroléter elegyből átkristályosítva. Kitermelés: 1,02 g (47%)

16. példa

(±)-5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-2-metil-pentánsav előállítása

4. lépés (±)-5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-2-metil-pentánsav-etilészter előállítása

3,74 g (0,025 mól) 2-hidroxi-6-metoxi-benzaldehidet, 5,58 g (0,025 mól) 5-bróm-2-metil-pentánsav-etilésztert, 3,72 g vízmentes káliumkarbonátot, 0,11 g nátriumjodidot és 50 ml etanolt visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 16 óráig melegítünk. A lehűtött reakcióelegyet leszűrjük és a szilárd anyagot etanollal alaposan mossuk. A szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot megosztjuk éter és víz között. A szerves fázist elválasztjuk és 2n nátriumhidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, és vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk, majd szárazra pároljuk. 5,3 g (±)-5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-2-metil-pentánsav-etilésztert kapunk olaj formájában. Kitermelés 72%.

B. lépés (±)-5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-2-metil-pentánsav előállítása

5,3 g (0,018 mól) (±)-5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-2-metil-pentánsav-etilésztert feloldunk 50 ml vízmentes tetrahidrofuranban és az oldathoz cseppenként 100 ml vízmentes éterben oldott 7,44 g (0,027 mól) magnéziumjodidot adunk. Az elegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 5 és fél óráig melegítjük. A lehűtött elegyet, amely a (±)-5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-2-metil-pentánsav-etilésztert tartalmazza, 50 ml 10%-os sósav-oldatra öntjük, majd a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk és 2n nátriumhidroxid-oldattal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat tömény sósav-oldattal megsavanyítjuk hűtés közben, és a képződött szilárd anyagot leszűrjük és vízzel mossuk. (±)-5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-2-metil-pentánsavat kapunk, melynek olvadáspontja benzol/petroléter elegyből történő átkristályosítás után 70–70,5 °C. Kitermelés: 0,6 g (13%)

17. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-2,2-dimetil-pentán-sav előállítása

A lépés 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-2,2-dimetil-pentánsav-etilészter előállítása

3,74 g (0,025 mól) 2-hidroxi-6-metoxi-benzaldehydet, 5,98 g (0,025 mól) 5-bróm-2,2-dimetil-pentánsav-etilésztert, 3,72 g vízmentes káliumkarbonátot, 0,11 g nátriumjodidot és 50 ml etanolt visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 18 óráig melegítünk. A lehűtött reakcióelegyet leszűrjük és a szilárd anyagot etanollal jól kimossuk. A szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot megosztjuk éter és víz között. A szerves fázist elválasztjuk és 2n nátriumhidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, és vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk, majd szárazra pároljuk. 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-2,2-dimetil-pentánsav-etilésztert kapunk olaj formájában. Kitermelés 84%.

B. lépés 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-2,2-dimetil-pentánsav előállítása

6,46 g (0,021 mól) 5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-2,2-dimetil-pentánsav-etilésztert feloldunk 60 ml vízmentes tetrahydrofuránban és az oldathoz 130 ml vízmentes éterben oldott 8,67 g (0,031 mól) magnéziumjodidot adunk. Az elegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 5 és fél óráig melegítjük. A lehűtött elegyet, amely az 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-2,2-dimetil-pentánsav-etilésztert tartalmazza, 110 ml 10%-os sósav-oldatra öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist pedig etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 50 ml 95%-os etanol és 100 ml 2n nátriumhidroxid-oldat elegyében feloldjuk és szobahőmérsékleten 20 óráig keverjük. Az oldatot ezután bepároljuk, és a maradékot vízzel felhígítjuk és éterrel extraháljuk. A vizes fázist hűtés közben tömény sósav-oldattal megsavanyítjuk, és a szilárd csapadékot leszűrjük és vízzel mossuk. 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-2,2-dimetil-pentánsavat kapunk, melynek olvadáspontja benzol petroléter elegyből átkristályosítva 76–77 °C. Kitermelés: 1,04 g (19%)

18. példa

3-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-metil]-benzoesav-metilészter előállítása

A. lépés 3-[(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-metil]-benzoesav-metilészter előállítása

4,56 g (0,03 mól) 2-hidroxi-6-metoxi-benzaldehydet, 6,87 g (0,03 mól) 3-bróm-metil-benzoesav-metilésztert, 4,455 g vízmentes káliumkarbonátot és 0,18 g nátriumjodidot, valamint 50 ml metanolt elegyítünk, és az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 18 óráig melegítjük. A lehűtött reakcióelegyet leszűrjük és a szilárd részt metanollal kimossuk. A szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot 1n nátriumhidroxid-oldattal trituráljuk. A szilárd részt leszűrjük és vízzel mossuk. 3-[(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-metil]-benzoesav-

metilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 96–97 °C etilacetát és petroléter elegyből átkristályosítva. Kitermelés 36%.

5 B. lépés 3-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-metil]-benzoesav-metilészter előállítása

3 g (0,01 mól) 3-[(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-metil]-benzoesav-metilésztert feloldunk 30 ml vízmentes tetrahydrofuránban, és az oldathoz cseppenként 65 ml vízmentes éterben oldott 4,13 g (0,015 mól) magnéziumjodidot adunk. Az elegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 5 és fél óráig melegítjük. A lehűtött elegyet 55 ml 10%-os sósav-oldatra öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist pedig etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes magnéziumszulfáttal szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot 95 : 5 arányú kloroform-metanol eleggyel felvesszük és rövid „floriszil” ágyon leszűrjük. A halványsárga oldatot bepárolva 3-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-metil]-benzoesav-metilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 118–120 °C etilacetát és petroléter elegyből átkristályosítva. Kitermelés: 1,3 g (45,5%)

19. példa

3-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-metil]-benzoesav előállítása

A 18. példa szerint előállított 3-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-metil]-benzoesav-metilészterből 500 mg-ot (0,00175 mól) feloldunk 5 ml etanol és 5 ml 1n nátriumhidroxid oldatában, és szobahőmérsékleten 2 és fél óráig keverjük. Az oldatot vízzel hígítjuk és tömény sósav-oldattal megsavanyítjuk hűtés közben. A képződött csapadékot leszűrjük és vízzel mossuk. 3-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-metil]-benzoesavat kapunk, melynek olvadáspontja 209–211 °C, etanol-víz elegyből átkristályosítva. Kitermelés: 0,29 g (61%)

20. példa

Benzil-5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentanoát előállítása

A lépés Benzil-5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentanoát előállítása

1,52 g (0,01 mól) 2-hidroxi-6-metoxi-benzaldehyd 10 ml száraz dimetil-szulfidban készített oldatához nitrogénlégtörben hozzáadunk 1,12 g (0,01 mól) kálium-terc-butoxidot és a reakcióelegyet 5 percig keverjük. A kapott reakcióelegyhez 2,71 g (0,01 mól) benzil-5-bróm-pentanoátot csepegtetünk és a kapott oldatot 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Az így kapott reakcióelegyet vízzel hígítjuk és éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes magnéziumszulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Így az 5-(2-formil-3-metoxifenoxi)-pentanoátot kapjuk. Kitermelés: 2,22 g (65%)

B lépés Benzil-5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentanoát előállítása

2,47 g (0,0097 mól) jódból 33 ml száraz éterben oldatot készítünk és az így kapott oldat 1 ml-t hozzáadunk 0,944 g (0,039 g-atom) magnéziumnak és 5 ml éternek a kevert elegyéhez. Amikor a reakció megkezdődik, az éteres jódoldat fennmaradó részét is becepegtetjük úgy, hogy enyhe refluxot érjünk el. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet visszafolyatás közben forraljuk, míg szintelen oldatot kapunk (10 perc). A szintelen reakcióelegyet szűrjük és a reagálatlan fém magnéziumot éterrel mossuk (10 ml). Az így kapott szintelen magnézium-jodid-oldatot 2,22 g (0,0065 mól) benzil-5-(2-formil-3-metoxi-fenoxi)-pentanoát 20 ml száraz, kalciumhidridről desztillált tetrahidrofuranban készített oldatához csepegtetjük. A kapott reakcióelegyet keverés és visszafolyatás közben forraljuk 5,5 órán át. A lehűlt reakcióelegyet 30 ml 2n sósav-oldatba öntjük. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajos anyagot rövid floriszil oszlopon vezetjük át, eluálószerként kloroformot alkalmazunk. Az egyesített frakciókat bepároljuk, így kapjuk a benzil-5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentanoátot. m/e 137,0235 és 191,1076; $C_{17}H_{15}O_3$ képletnek megfelel M 137,0239, $C_{12}H_{15}O_2$ képletnek megfelel M 191,1071. Kitermelés: 0,68 g (32%)

21. példa

5-[4-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-n-butil]-tetrazol előállítása

A lépés 5-(4-benzofuraniloxi)-pentán-nitril előállítása

9,4 g (0,07 mól) 5-hidroxi-benzofuránt, 11,37 g (0,07 mól) 5-bróm-pentán-nitrilt, 10,43 g vízmentes kálium-karbonátot, 0,43 g nátrium-jodidot és 43 ml 95%-os etanolt keverés és visszafolyatás közben forralunk 20 órán át. A lehűlt reakcióelegyet szűrjük és a szilárd anyagot alaposan mossuk etanollal. A szűrletet szárazra pároljuk és a visszamaradó anyagot éter/etil-acetát (1 : 1) elegye és víz között osztjuk meg. A szerves fázist elválasztjuk és 2n nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Így kapjuk az 5-(4-benzofuraniloxi)-pentán-nitrilt. Kitermelés: 12,22 g (81%)

B lépés 5-[4-(4-benzofuraniloxi)-n-butil]-tetrazol előállítása

2,4 g (0,011 mól) 5-(4-benzofuraniloxi)-pentán-nitrilt, 0,787 g (0,0121 mól) nátrium-azidot, 0,647 g (0,0121 mól) ammónium-kloridot és 5,5 ml kalcium-klorid felett szárított dimetil-formamidot keverés közben 120–125 °C hőmérsékleten melegítünk 64 órán át. A lehűlt reakcióelegyet jeges vízzel hígítjuk, 2n sósav-oldattal megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Az egyesített extraktumokat tö-

mény sósav-oldattal megsavanyítjuk és a kiváló szilárd anyagot szűrjük és alaposan mossuk vízzel. A kapott terméket rövid szilikagél oszlopon (MFC) vezetjük át, eluálószerként kloroform/metanol (9 : 1) elegyét alkalmazzuk. Az egyesített frakciókat bepároljuk és a visszamaradó kristályos anyagot etanol/éter elegyből átkristályosítjuk. Így kapjuk az 5-[4-(4-benzofuraniloxi)-n-butil]-tetrazolt, op. 116–118 °C. Kitermelés: 0,93 g (32%)

10 Elemanalízis a $C_{13}H_{14}N_4O_2$ összegképlet alapján: kapott: C 60,11%; H 5,22%; N 21,38%; számított: C 60,45%; H 5,46%; N 21,38%

15 *C lépés* 5-[4-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-n-butil]-tetrazol előállítása

0,516 g (0,002 mól) 5-[4-(benzofuranil-oxi)-n-butil]-tetrazolt feloldunk 90 ml vízmentes metanolban és keverés közben, a nedvesség kizárása mellett lehűtjük –65 °C hőmérsékletre. Az oldaton ózoni-zált levegőt buborékolatunk át 30 percen át 20 l/ó sebességgel. Ezután az oldaton 5 percig nitrogént buborékolatunk át, hogy a 0,6 ml dimetil-szulfid adagolása előtt a feleslegben lévő ózont eltávolítsuk. A kapott reakcióelegyet egy éjszakán át (16 óra) hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az oldószert eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot felvesszük éter/etil-acetát (1 : 1) elegyében, vízzel mossuk és háromszor 15 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat tömény sósav-oldattal megsavanyítjuk és a kiváló szilárd anyagot szűrjük és alaposan mossuk vízzel. A kapott terméket rövid floriszil oszlopon vezetjük át, eluálószerként kloroform/metanol (95 : 5, majd 8 : 2) elegyét alkalmazzuk. A szűrletet bepároljuk és a visszamaradó szilárd anyagot etil-acetát/petróleum elegyből átkristályosítjuk. Így kapjuk az 5-[4-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-n-butil]-tetrazolt, op.: 128–129 °C. Kitermelés: 0,05 g (9,5%)

40 Elamanalízis a $C_{12}H_{14}N_4O_3$ összegképlet alapján: számított: C% = 54,95; H% = 5,38; N% = 21,36; talált: C% = 54,67; H% = 5,30; N% = 21,44.

22. példa

5-(2-Formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

50 *A. lépés* Metil-(4-benzofuranil-oxi)-pentanoát előállítása

4-Hidroxi-benzofuránt (13,4 g) feloldunk vízmentes dimetil-szulfidban (120 ml) és keverés és jégfürdővel való hűtés közben hozzáadunk 10 perc alatt kálium-terc-butoxidot (12,35 g). A reakcióelegyet további 10 percig keverjük, majd 10 perc alatt hozzáadunk 5-bróm-pentanoátot (19,5 g), a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és továbbá 20 órán át keverjük. A kapott reakcióelegyet vízbe (1 liter) öntjük és éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumot nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, így az 5-(4-benzofuranil-oxi)-pentanoátot kapjuk halványsárga olajként (21,6 g, 87%).

**B. lépés 5-(4-Benzofuranil-oxi)-pentánsav előállítás-
sa**

Metil-5-(benzofuranil-oxi)-pentanoátot (21,6 g) 2n nátrium-hidroxid-oldattal (100 ml) és etanollal (100 ml) keverünk 20 órán át. A kapott tiszta oldatot térfogatának felére pároljuk be és vízzel (100 ml) hígítjuk, megsavanyítjuk tömény sósav-oldattal és a kiváló szilárd anyagot szűrjük, majd vízzel mossuk. Így kapjuk az 5-(4-benzofuranil-oxi)-pentánsavat, op. 108–111 °C (15,97 g, 78%).

C. lépés 5-(2-Formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítása

5-(4-Benzofuranil-oxi)-pentánsavat (5 g) feloldunk dimetil-formamidban (50 ml) és lehűtjük –50 és –70 °C közötti hőmérsékletre. A kapott oldaton 50 l/ó sebességgel ózonizált levegőt buborékolatunk át 3 órán keresztül. A feleslegben lévő ózont levegőnek 10 percen át való átbuborékolatásával távolítjuk el. A kapott reakcióelegyhez hozzáadunk dimetil-szulfoxidot (5 ml), hagyjuk lassan szobahőmérsékletre felmelegedni (3 óra). Az így kapott reakcióelegyet vízbe öntjük és a kiváló szilárd anyagot kiszűrjük, majd vízzel mossuk. Így kapjuk az 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsavat, op. 95–97 °C (4,4 g, 87%).

23. példa

Gyógyászati készítmény előállítása

A) Tabletta készítése

(I) általános képletű vegyület	300 mg
laktóz	100 mg
keményítő	50 mg
polivinil-pirrolidin	5 mg
magnéziumsztearát	5 mg
	460 mg

Az (I) általános képletű vegyületet, a laktózt és a keményítőt egymással összekeverjük, majd polivinil-pirrolidon vizes oldatával granuláljuk. A granulátumok szárítása után a magnéziumsztearátot hozzákeverjük, és 460 mg átlagos súlyú tablettákat sajtolunk.

B) Kapszula készítése

(I) általános képletű vegyület	300 mg
kétfázisú kalciumfoszfát-dihidrát	100 mg
nátrium-keményítő	16 mg
metilcellulóz 400 cps	5 mg
sztearinsav	4 mg
talkum	5 mg
	430 mg

Az (I) általános képletű vegyületet, a kalciumfoszfát-dihidrátot és a nátrium-keményítő-glikolátot egymással összekeverjük, és metilcellulóz vizes oldatával granulátumokat készítünk. Szárítás után sztearinsavval és talkummal összekeverjük, és a keveréket zselatin kapszulákba töltjük. A töltet átlagos súlya 430 mg.

C) Végbélkúp készítése

(I) általános képletű vegyület	300 mg
végbélkúp alapanyag (telített zsírsavak kevert gli-	

ceridjei) 1700 mg

2000 mg
Az (I) általános képletű vegyületet 150 µm alatti szemcseméretűre őröljük, és az őrleményt a végbélkúp alapanyaghoz hozzáadjuk 38–40 °C-on. Addig keverjük, míg homogén diszperziót kapunk. Formára öntjük, és kihűlni hagyjuk.

10 D) *Injekció készítése* – szimpla adag, intravénás
(I) általános képletű vegyület 300 mg
nátriumhidroxid oldat (30%-os) q.s.
vízzel feltöltjük 5 ml-re.

15 Az (I) általános képletű vegyületet az injekciókhoz szánt kevés vízben szuszpendáljuk. Az oldat pH-ját 10 és 10,5 közé állítjuk be nátriumhidroxid hozzáadásával. A végtér fogat eléréséhez szükséges mennyiségű vizet adunk hozzá. A pH-t újra ellenőrizzük. Az oldatot 0,22 µm pórusú, steril membránszűrőn való átszűréssel sterilizáljuk. Steril feltételek mellett steril fiolába töltjük és fagyasztva száritjuk.

25 E) *Injekció készítése* – multidózisú, intramuszkuláris
(I) általános képletű vegyület 3000 mg
poliszorbát 20 3 mg
polivinilpirrolidon 1000 mg
klórkrezol 60 mg
nátriumklorid q.s. izotóniás
vízzel feltöltjük 5 ml-re

A Poliszorbát 20-at, a polivinil-pirrolidont, a nátriumkloridot és a klórkrezolt feloldjuk az injekcióhoz szánt vízben. 0,22 µm pórusú steril szűrőn szűrjük. A steril (I) általános képletű vegyületet 20 µm szemcseméret alá őröljük, és hozzáadjuk a le-szűrt oldathoz. Addig keverjük, míg egyenletes diszperziót kapunk, majd steril üvegfolyókba töltjük.

40 F) *Késleltetett oldódású tabletták készítése*
(I) általános képletű vegyület 600 mg
kazein 195 mg
hidrogénezett ricinusolaj 400 mg
45 magnéziumsztearát 5 mg

1200 mg
Hidrogénezett ricinusolajat megolvasztunk, és hozzáadjuk az (I) általános képletű vegyületet. Addig őröljük, míg szemcsemérete 150 µm-nél kisebb lesz. Ekkor kazeint adunk hozzá, és egyenletesen elkeverjük. Az elegyet lehűtjük és granulátummá őröljük. Magnéziumsztearátot keverünk hozzá és 1200 mg átlagos súlyú tablettákká sajtoljuk.

55 Az előzőekben az (I) általános képletű vegyület súlyát az előzőekben leírt karbonsavra vagy 5-tetrazolil-savra adtuk meg.

24. példa

5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav (Ia vegyület) farmakológiai aktivitásának vizsgálata

A) Teljesen normál emberi vér oxigén-disszociációs görbéjére gyakorolt hatás in vitro körülmé-
nyek között

Az (Ia) jelű (8. oldal) vegyületet feloldjuk izotóniás sóoldatban, amely 25 mmól nátrium-hidrogénkarbonátot tartalmaz. Friss, heparinizált normál emberi vér 0,9 ml-éhez hozzáadunk 0,1 ml-t az előre elkészített oldatokból úgy, hogy a vizsgálandó vegyület töménysége az egyes mintákban 0 (kontroll) 0,3, 1,0 és 3,0 mmól legyen. Az elegyet 37 °C-on 30 percig inkubáljuk, majd mindegyiknek felvesszük az oxigén-disszociációs görbét. A méréshez teljes vér-spektrofotométert használunk (kereskedelmi neve Hem-O-Scan). A disszociációs görbék balratolódása az egyes dózisok esetében az alábbi volt. A p50 azt az oxigénnyomást jelzi, amelynél a haemoglobin 50%-a van oxigénzett állapotban.

(Ia) jelű vegyület (mmól)	p50 átlagértéke (Hgmm-ben)
0	26,0
0,3	25,5
1,0	21,5
3,0	9,0

B) A patkányvér disszociációs görbéjére való hatás in vitro

Éteres altatás alatt felnőtt albinó patkányból vért vettünk az abdominális aortából. 6,5 ml vért elkevertünk 1,5 ml sav-citrát-dextróz antikoagulánssal. A keverékből 2 ml-es mintákat használtunk a kontrollhoz és az (Ia) jelű vegyület vizsgálatához. A vérplazma 2 ml-ében annyi vizsgálandó vegyületet oldottunk, hogy annak koncentrációja 3 mmól volt. A mintákat 37 °C-on 30 percig inkubáltuk és felvettük az oxigén-disszociációs görbéket, az A) módszer szerint. A vizsgálandó vegyülettel felvett görbe jelentősen balra tolódott a kontroll-mintához képest.

(Ia) vegyület (mmól)	p50 átlagértéke (Hgmm-ben)
0	44,5
3,0	8,2

C) Patkányvér disszociációs görbéjére gyakorolt hatás in vivo vizsgálat esetében

100–150 g súlyú nőstény patkányokat 24 órára helyhez kötöttük úgy, hogy vizet tetszés szerint kaphattak. Az (Ia) jelű vegyületet feloldottuk izotóniás sóoldatban, amely 25 mmól nátrium-hidrogénkarbonátot tartalmazott, és az oldatot két patkánynak orálisan (500 mg/kg) és másik két patkánynak intravénásan (100 mg/kg) beadtuk. A kontroll állatok csupán a megfelelő hordozót kapták, ellenőrzés képpen. Egy óra múlva minden állattól vért vettünk kloroformos altatás közben az abdominális aortából. Mindegyik vérből 2,5 ml-t dinátrium-edetát antikoagulánssal összekevertük, és felvettük az oxigén-disszociációs görbéket. A görbék jelentős balra-tolódását figyelhetjük meg minden csoportban, a kontrollhoz viszonyítva.

Kezelés	p52 átlagértéke (Hgmm-ben)
hordozó orálisan	42,75
*500 mg/kg orálisan	10,25
hordozó intravénásan	43,37
*100 mg/kg intravénásan	22,37
* (Ia) jelű vegyület	

10 A mellékelt 1. ábra mutatja, hogy az intravénás adagolás hatására a kapott görbét, a megfelelő kontroll görbével együtt. Az abszcisszán az oxigénnyomást, az ordinátán az ozikemoglobin mennyiségét tüntettük fel. Az (Ia) jelölés az (Ia) vegyületet jelenti. Ha a vegyületet orálisan adagoltuk, az alábbihoz teljesen hasonló görbét kaptunk. D.F.) Homozigota embertől származó sarlósejtes vér oxigén-disszociációjára gyakorolt hatás vizsgálata in vitro kísérletben

20 4 térfogatnyi sarlósejtes emberi vért 1 térfogat-rész sav-citrát-dextrózzal összekevertünk, és az elegyből egy térfogatrészt összehasonlító mintának félretettünk. A maradék plazmában (Ia) jelű vegyületet oldottunk fel úgy, hogy annak végső koncentrációja 3 mmól legyen. Mind a vizsgálati, mind pedig az összehasonlító mintát 45 percig 37 °C-on inkubáltuk, mielőtt az oxigén-disszociációs görbét felvettük volna, az A) pontban leírt módon. Három egyenlő vérvétel elvégzett mérések eredményének átlagát az alábbiakban adjuk meg. A vizsgálati mintákon erős balratolódás figyelhető meg.

(Ia) vegyület (mmól)	p50 átlagértéke (Hgmm)
0	51
3,0	10

E) Sarlósdásra való hajlam vizsgálata in vitro kísérletekben, homozigota ember sarlósejtes vérével.

40 Homozigota ember sarlósejtes vérével in vitro de-oxigénezünk körülbelül 28 Hgmm oxigén-nyomás mellett. A vörös vérsejteknek körülbelül 50%-a sarlósdott ilyen körülmények mellett. Ezután (Ia) jelű vegyületet adtunk hozzá úgy, hogy annak koncentrációja 3 mmól legyen. Az ezt követő 60 perc alatt a sarlósdott sejtek aránya körülbelül 3%-ra esett vissza. Az ellenőrzött vizsgálatnál ugyanezen idő alatt a sarlósdott sejtek aránya közel 70%-ra nőtt.

F) Toxicitás vizsgálatok

45 Az (Ia) jelű vegyületet nátrium-hidrogénkarbonát és konyhasó oldatában orálisan adagolva ege-
55 reknél 1,0 g/kg mennyiségnél találtuk az akut LD₅₀ értéket.

G) Kardiiovaszkuláris hatások altatott patkányok-nál

60 A vizsgálathoz 250–350 g súlyú him Wistar patkányokat használtunk. Az altatást oxigénnel 3–5%-ra hígított halothannal indítottuk és chloralose (60 mg/kg i.v.) és pentobarbiton (20 mg/kg i.v.) elegyével tartottuk fenn. A vegyszer adagolása céljából a femorális vénát, az artériás vérnyomás mérése cél-
65 jából pedig az ispelaterális femorális artériát kan-

nuláltuk. A szívverés mértékét a femorális pulzuson mértük kardiotachométerrel. A testhőmérsékletet 38 °C-on tartottuk.

A vizsgált patkányok közül ötnek növekvő dózisban adtunk (Ia) jelű vegyületet 10%-os telítettségű nátrium-hidrogén-karbonát oldatban (a telített nátrium-hidrogénkarbonát oldatot 1 : 9 arányban hígítottuk). Az egyes dózisok között elegendő időt hagytunk arra, hogy a megváltozott állapot visszaterjen a beadás előtti szintre, vagy egy konstans állapotra, amennyiben a teljes visszaállás nem volt elérhető. 2 percenként végeztünk méréseket a dózis beadása után, vagy a maximális hatásnál.

3 patkánynak kontrollképpen 0,2 ml-es nátrium-hidrogénkarbonát injekciót adtunk (max. 15 injekciót), hogy a nátrium-hidrogénkarbonát hatását, illetve a növekvő sejtközi folyadék-mennyiségnek a vérnyomásra illetve a szívritmusra való hatását ellenőrizhessük.

A vizsgált patkányokon az (Ia) jelű vegyület nem váltott ki említésre méltó hatást a szisztolés, diasztolés vagy az átlagos vérnyomásra 16 mg/kg dózisban. Jelentős, dózistól függő vérnyomáscsökkenést észleltünk 32–128 mg/kg dózishatár között. A vérnyomás 15 percen belül visszaállt minden vizsgálat esetében. Bár a szívritmus jelentősen nem változott, 3 patkánynál enyhe tachikardia volt észlelhető 64 mg/kg dózis felett, de ez a hatás statisztikusan jelentéktelen.

A kontrollpatkányokon nem mutatkozott említésre méltó hatás egyik paraméter esetében sem.

25. példa

Sarlósodás-gátló képesség vizsgálata in vitro kísérleteknél

Ha egy homozigota ember sarlósejtes vérére 150 Hgmm oxigén nyomáson tartjuk (levegőztetés), akkor a normális diszkoid alakú vörös vérszettek aránya nagyobb, mint 90%. Ha az oxigén nyomását csökkentjük, a normál sejtek aránya csökken, mert a sarló- és bizzar formájú sejtek aránya növekszik. 28 Hgmm oxigén nyomáson a normál sejtek aránya 45–65% között mozog. Ha valamely sarlósejt-gátló szer elegendő mennyiségben van jelen, a normál sejtek aránya még ilyen kis oxigén nyomáson is nagyobb.

Valamely vegyület sarlósejt-gátló képességét (ASP) in vitro úgy jellemezhetjük homozigota emberi vér esetében, hogy az alábbi törtet képezzük

$$ASP = 100 \times \frac{(\text{vizsgált } \%) - (\text{kontroll } \%)}{(\text{levegőztetett } \%) - (\text{kontroll } \%)}$$

amelyben A „kontroll” a csökkentett (28 Hgmm) oxigén nyomáson tartott vérmintára vonatkozik, míg a „vizsgált” kifejezés ugyancsak 28 Hgmm oxigén nyomáson tartott vérre vonatkozik, de olyanra, amely a vizsgálandó vegyületet tartalmazza.

A „levegőztetett” kifejezés arra a vérre utal, amelyet magas oxigén nyomáson (150 Hgmm) tartottunk.

A százalékos arány a normál, diszkoid alakú vörös vérszettek arányát mutatja.

A különböző vegyületek sarlósejt-gátló képes-

ségét a következő táblázat tartalmazza. A „kisebb mint 20” kifejezés azt jelenti, hogy a vegyület lényegében inaktív (a vizsgált koncentrációban) ebben a vizsgálatban. A negatív szám a sarlósejt-gátló növekedését jelenti az illető vegyület jelenlétében.

Sarlósodás-gátló képesség

Vegyület	1,0 mmól	3,0 mmól	10,0 mmól
10 1. példa	82	105	
16. példa	88		
17. példa	83		
19. példa	76		
(A)*			52
15 (B)*		-26	
(C)*		-7	

* Ezek a vegyületek az irodalom szerint a sarlósejtes vérszegénység tüneti kezelésére alkalmasak: (A) káliumcianát (lásd. többek közt a Dean és Schechter referencia)

(B) 3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán-6-vajsav (Nature, 258, 1975. december 25. 743–746)

(C) metilén-bisz-foszorsav (4 137 309 lajstromszámú egyesült államokbeli szabadalmi leírás)

Szabadalmi igénypontok

30 1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben

Q¹ jelentése (a) vagy (b) képletű csoport, Q² és Q³ jelentése egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, és X jelentése cianocsoport, karboxilcsoport vagy 5-tetrazolilcsoport, azzal a kikötéssel, hogy ha X jelentése 5-tetrazolilcsoport, Q¹ jelentése az (a) általános képletű csoport, valamint ezek sóinak, és ha X jelentése karboxilcsoport, ezek 1–4 szénatomos alkilészterének vagy az aminocsoporton adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített amidjainak előállítására, azzal jellemezve, hogy

45 a) valamely (IV) általános képletű éterből, amelyben Q¹ jelentése a tárgyi körben megadott és —OZ² jelentése hidroxilcsoporttal alakítható csoport és Z³ jelentése formilcsoport, vagy —OZ² és Z³ együttesen az (V) általános képletnek megfelelően benzofurángyűrűt — a képletben Q¹ jelentése a tárgyi körben megadott — alkot, a Z² csoportot, illetve a benzofurángyűrűt ismert módon lehasítjuk vagy

55 b) valamely (IX) általános képletű vegyület, amelyben Z⁶ jelentése olyan csoport, amely az előzőekben definiált X jelű csoporttal alakítható és Q⁴ jelentése (e) vagy (f) általános képletű csoport — ebben Q², Q³ jelentése a tárgyi körben megadott — Z⁶ csoportját ismert módon, előnyösen hidrolízissel X csoporttal alakítjuk, vagy

60 c) valamely (X) általános képletű benzoészter, amelyben Q¹ jelentése a tárgyi körben megadott és Z⁷, Z⁸ és Z⁹ csoportok közül az egyik jelentése karboxilcsoport, a másik kettő pedig hidrogénatom, dekarboxilezünk, és kívánt esetben az X helyén karboxil- vagy 5-tetrazolil-csoportot tartalma-

zó vegyületek sójára alakítjuk. (Elsőbbsége: 1980. 06. 27.)

2. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

Q^1 jelentése az (a) általános képletű csoport, ebben Q^2 és Q^3 jelentése hidrogénatom, és X jelentése 5-tetrazolilcsoport, vagy —COY általános képletű csoport, ebben Y jelentése —OR¹ általános képletű csoport, ahol R¹ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) valamely (IV) általános képletű éterből, amelyben

Q^1 jelentése a tárgyi körben megadott, —OZ² jelentése hidroxilcsoport, Z³ jelentése formilcsoport vagy —OZ² és Z³ jelentése együttesen az (V) általános képletnek megfelelően benzofurángyűrű a Z² csoportot illetve a benzofurángyűrűt ismert módon lehasítjuk vagy

b) valamely (IX) általános képletű vegyület, amelyben Z⁶ jelentése olyan csoport, amely az előzőekben definiált X jelű csoporttá alakítható és Q^4 jelentése az (e) általános képletű csoport, ebben Q^2 és Q^3 jelentése hidrogénatom, Z⁶ csoportját ismert módon X csoporttá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1979. 06. 29.)

3. Az 1. igénypont szerinti a), b) vagy c) eljárás Q^1 helyén olyan (a) vagy (b) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek

vegyületet alkalmazunk, amelyben Q^1 , —OZ², Z³ jelentése a 2. igénypontban megadott és X jelentése —COY általános képletű csoport, ahol Y jelentése —OR¹ csoport, amelyben R¹ jelentése hidrogénatom. (Elsőbbsége: 1979. 06. 29.)

7. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, valamint a 3–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy olyan (IV) általános képletű kiindulási vegyületet alkalmazunk, amelyben Q^1 jelentése az 1. igénypontban megadott és —OZ² jelentése valamely hidroxilcsoporttá alakítható csoport és Z³ jelentése formilcsoport. (Elsőbbsége: 1980. 06. 27.)

8. A 7. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy olyan (IV) általános képletű kiindulási vegyületet alkalmazunk, amelyben Q^1 és Z³ jelentése az 1. igénypontban megadott és Z² 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent. (Elsőbbsége: 1980. 06. 27.)

9. A 7. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy olyan kiindulási vegyületet alkalmazunk, amelyben Q^1 és Z³ jelentése az 1. igénypontban megadott és Z² jelentése metilcsoport. (Elsőbbsége: 1980. 06. 27.)

10. A 8. és 9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (IV) általános képletű vegyületet – a képletben Q^1 , —OZ² és Z³ jelentése a 8. és 9. igénypontban megadott – magnézium-jodiddal vagy nátrium-tiokrezoláttal kezeljük. (Elsőbbsége: 1980. 06. 27.)

11. Az 1. igénypont a) eljárásában a 10. igénypontban megadott Q^1 helyén olyan (a) vagy (b) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben Z⁶ jelentése olyan csoport, amely az előzőekben definiált X jelű csoporttá alakítható és Q^4 jelentése az (e) általános képletű csoport, ebben Q^2 és Q^3 jelentése hidrogénatom, Z⁶ csoportját ismert módon X csoporttá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1979. 06. 29.)

12.

12.

zunk

5. A

(a) vagy

(I) általán

Q^2 és Q^3 c

vagy metilcs

pontban mega

(IV) vagy (X) álta

zunk, amelyekben c

jelentése az 1. igénypo

b) általános képletű csop

adott és Q^2 és Q^3 egymás

atom vagy metilcsoport. (Ei

6. A 2. igénypont szerinti e

(a) általános képletű csoportot

lános képletű vegyületek előá

lentése —COY általános képl

tése —OR¹ általános képletű cs

jelentése hidrogénatom, Q^2 és c

igénypontban megadott, *azzal je*

olyan (IV) vagy (IX) általános ké

vagy a 3.

én olyan

(I) álta

lyben Q^2

génatom

pontban

(I) általá

mazunk,

eljárásá

ott és Q^4

csoport

igetlenü

bbsége:

¹ helyén

mazó (I)

a, ame

(I) jelent

llemezve,

si vegyü

ése a 12.

se hidro

a 12. és

ás *azzal*

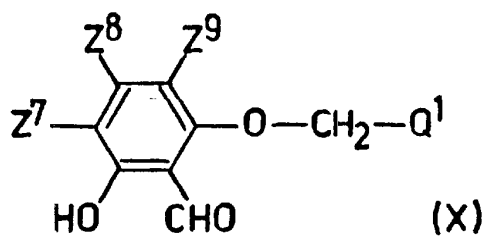
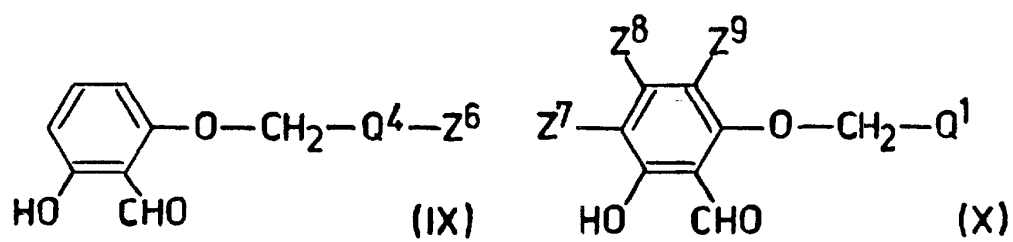
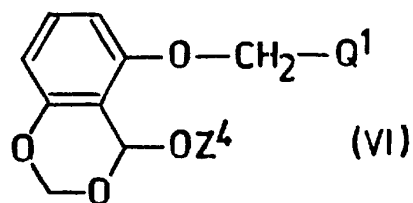
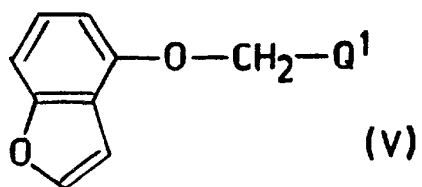
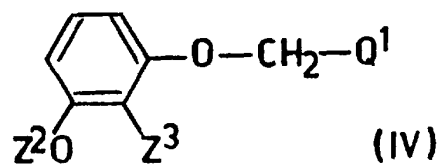
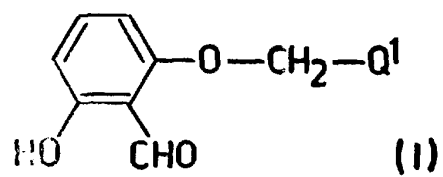
ltalános

nelyben

adott és

csoport.

NSZO₄: C 07 E 59/68
 C 07 C 69/736
 C 07 D 257/04



15. A 14. igénypont szerinti eljárás Q^1 helyén olyan (a) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben X jelentése karboxilcsoport, Q^2 és Q^3 jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a (IX) általános képletű vegyületet, amelyben Q^4 jelentése a 14. igénypontban megadott és Z^6 jelentése —COY általános képletű csoport, amelyben Y jelentése —OR¹ csoport és R¹ jelentése valamely 1–4 szénatomszámú alkilcsoport vagy benzilcsoport, hidrolizáljuk. (Elsőbbsége: 1980. 06. 27.)

16. A 15. igénypont szerinti eljárás 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a reakció során az 5-(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)-pentánsav-etil-észtert hidrolizáljuk. (Elsőbbsége: 1980. 06. 27.)

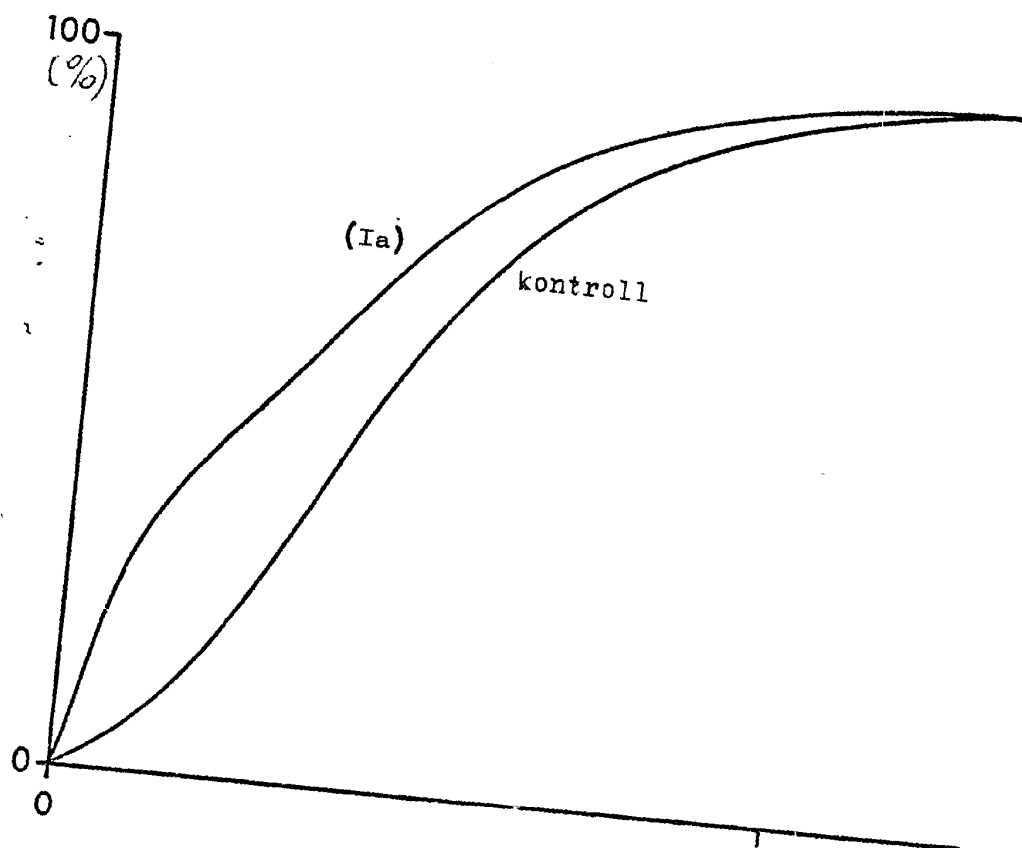
17. Az 1. igénypont c) eljárása vagy a 3. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reakcióhoz olyan (X) általános képletű kiindulási anyagot használunk, amelyben Q^1 jelentése az 1. igénypont c) eljárásánál megadott és Z^7 jelentése karboxilcsoport és Z^8 valamint Z^9 jelentése egyaránt hidrogénatom. (Elsőbbsége: 1980. 06. 27.)

3 oldal rajz

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (878349/09)
88-1280 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

.190 774

NSZ₀₄: C 07 E 59/68
C 07 C 69/736
C 07 D 257/04



13,33 kPa

16.01.07/6

1. ábra

190 774

NSZO₄: C 07 E 59/68
C 07 C 69/736
C 07 D 257/04

