(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
212 938 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 6498/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 10. 18.
(30) Elsőbbségi adatok:
89/13607 1989. 10. 18. FR

(40) A közzététel napja: 1991. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1996. 12. 30.

(51) Int. Cl.[6]
C 07 C 43/23
C 07 C 309/65
C 07 F 9/09
C 07 C 43/205
C 07 C 305/24
A 61 K 31/085
C 07 D 213/79
C 07 C 69/017
C 07 C 235/42
C 07 C 49/76

(72) Feltalálók:
Imbert, Thierry, Noisy Le Roi (FR)
Marais, Dominique, Meulan (FR)
Mesangeau, Didier, Combes La Ville (FR)
Moinet, Gérard, Orsay (FR)
Vidaluc, Jean Louis, Castres (FR)

(73) Szabadalmas:
Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique, Lyon (FR)

(74) Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Eljárás új aniloxi-alkilbenzolok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű fenil-oxi-alkil-benzolok előállítására. A képletben

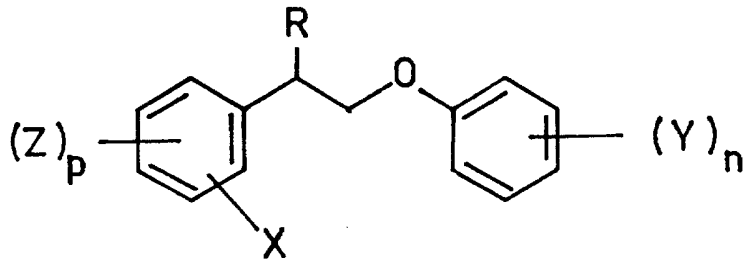
Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoport, 2–6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-oxi-csoport, karbamoilcsoport, 3–7 szénatomos alkenil-oxi-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy karboxilcsoporttal vagy egy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport szubsztituálva lehet, valamint fenilcsoport vagy fenoxicsoport,

p értéke 1 vagy 2, vagy

$(Z)_p$ jelentése együtt benzocsoport, 4,5-trimetiléncsoport vagy 4,5-etilén-dioxi-csoport,

X jelentése hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoport, 3–7 szénatomos alkenil-oxi-csoport, 1–6 szénatomos karboxi-alkoxi-csoport, 1–6 szénatomos alkán-szulfoniloxi-csoport, hidrogénszulfát-csoport, dihidrogénfoszfátcsoport vagy karbonil-oxi-csoport, amely az alábbiak szerint szubsztituálva van:

i) 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben karboxilcsoporttal, 1–6 szénatomos alkanoil-



(I)

HU 212 938 B

A leírás terjedelme: 20 oldal (ezen belül 5 lap ábra)

amino-csoporttal, fenoxicsoporttal, monohalogén-fenoxi-csoporttal vagy dihalogén-fenoxi-csoporttal szubsztituálva lehet, ahol a fenoxicsoport vagy halogénezett fenoxicsoport adott esetben még egy tienoilcsoportot is hordozhat,

ii) fenilcsoport, amely adott esetben egy-háromszorosan halogénatommal, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal, 2–6 szénatomos alkanoilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet,

iii) piridilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoport, 2–6 szénatomos alkanoilcsoport, 2–6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy karboxilcsoporttal, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal vagy α helyzetben hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet,

n értéke 1, 2 vagy 3, vagy

$(Y)_n$ jelentése együtt 3,4-metilén-dioxi-csoport vagy benzo-csoport,

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, oxocsoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány kiterjed az így előállított vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is, mely készítmények elsősorban diuretikus, antihipertenziós, trombocitagátló, antiaggregációs és antilipoxigenáz hatással rendelkeznek.

A találmány tárgya eljárás új feniloxi-alkil-benzolok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány tárgya közelebbről eljárás egyik vagy mindkét gyűrűjében szubsztituált (I) általános képletű feniloxi-etil-benzolok előállítására, a képletben

Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoport, 2–6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-oxi-csoport, karbamoilcsoport, 3–7 szénatomos alkenil-oxi-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy karboxilcsoporttal vagy egy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport szubsztituálva lehet, valamint fenilcsoport vagy fenoxicsoport,

p értéke 1 vagy 2, vagy

$(Z)_p$ jelentése együtt benzocsoport, 4,5-trimetiléncsoport vagy 4,5-etilén-dioxi-csoport,

X jelentése hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoport, 3–7 szénatomos alkenil-oxi-csoport, 1–6 szénatomos karboxi-alkoxi-csoport, 1–6 szénatomos alkán-szulfoniloxi-csoport, hidrogénszulfátcsoport, dihidrogénfoszfátcsoport vagy karbonil-oxi-csoport, amely az alábbiak szerint szubsztituálva van:

i) 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben karboxilcsoporttal, 1–6 szénatomos alkanoil-amino-csoporttal, fenoxicsoporttal, monohalogén-fenoxi-csoporttal vagy dihalogén-fenoxi-csoporttal szubsztituálva lehet, ahol a fenoxicsoport vagy halogénezett fenoxicsoport adott esetben még egy tienoilcsoportot is hordozhat,

ii) fenilcsoport, amely adott esetben egy-háromszorosan halogénatommal, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal, 2–6 szénatomos alkanoilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet,

iii) piridilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoport, 2–6 szénatomos alkanoilcsoport, 2–6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy karboxilcsoporttal, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal vagy α helyzetben hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet,

n értéke 1, 2 vagy 3, vagy

$(Y)_n$ jelentése együtt 3,4-metilén-dioxi-csoport vagy benzo-csoport,

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, oxocsoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Az oltalmi kör kiterjed az olyan (I) általános képletű vegyületek és ásványi vagy szerves bázisos sóik előállítására, amelyek képletében

X jelentése kénsavval vagy foszforsavval észterezett hidroxilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeken belül előnyös azok, amelyek képletében

X jelentése hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 3–7 szénatomos alkenilcsoporttal éterezett, vagy a fentiek szerinti szerves karbonsavval vagy szulfonsavval vagy foszforsavval észterezett hidroxilcsoport,

R, Y, Z, n és p jelentése a fenti,

ezen belül elsősorban az 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etán, valamint ennek szervetlen vagy szerves bázissal képzett sói, így piperazinsója vagy nátriumsója vagy az 1-(2-hidroxi-5-karbamoil-fenil)-(4-fluor-feniloxi)-etán.

A fenti értelmezésben az alkilcsoport legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogén-csoportot jelent, példaként említhető a metilcsoport, etilcsoport, izopropilcsoport, szek-butilcsoport, terc-butilcsoport, neopentilcsoport és n-hexilcsoport.

Az alkoxicsoport valamely fenti alkilcsoportot tartalmaz.

A halogénatom kifejezés elsősorban fluoratomot vagy klóratomot jelent, de kiterjed a brómatomra és a jódatomra is.

Az alkenilcsoport valamely 3–7 szénatomos és kettős kötést tartalmazó szénhidrogéncsoport. Példaként említhető az allilcsoport, metallilcsoport, but-2-enil-csoport, izopropenilcsoport vagy 3-metil-but-1-enil-csoport.

Az R jelentésében előforduló 1–4 szénatomos alkilcsoport előnyösen metilcsoport vagy etilcsoport.

A fent említett vegyületek közül előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X jelentése szabad, észterezett vagy éterezett hidroxilcsoport, amely az etil-oxi-lánchoz képest orto-helyzetben található, és

Y jelentése halogénatom, elsősorban fluoratom.

A Z csoport jelentése széles körben változik. A szubsztituens típusa a fontos, de a Z szubsztituensek száma kevésbé fontos szerepet játszik.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása során a találmány értelmében úgy járunk el, hogy

a) R jelentésében oxocsoportot, hidroxilcsoportot vagy hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállításához egy (II) általános képletű fenol-származékot, a képletben

Z, X és p jelentése a fenti,

egy (III) általános képletű fenoxi-acetonitril-származékkal kondenzálunk, a képletben

Y és n jelentése a fenti,

savas katalizátor jelenlétében, majd kívánt esetben a kapott (IV) általános képletű etanon-származékot, a képletben

Z, Y, X, n és p jelentése a fenti,

- R jelentésében hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek előállításához alkálifém-hidriddel redukáljuk fémkatalizátor jelenlétében, vagy
- R jelentésében hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállításához egy 1–4 szénatomos alkil-klórformiáttal reagáltatjuk, és a kapott köztiterméket alkálifém-bórhidriddel redukáljuk,

b) egy (I) általános képletű vegyületet – ahol X jelentése hidroxilcsoport – X jelentésében hidroxilcsoporttól eltérő vegyületek előállításához lúgos közegben alkilezünk vagy alkenilezünk vagy egy megfelelő szulfonsavval, karbonsavval vagy foszforsavval acilezünk,

c) X jelentésében hidroxilcsoportot és R jelentésében oxocsoportot vagy hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállításához egy (V) általános képletű hidroxil-acetofenon-származék szabad hidroxilcsoportját könnyen lehasítható csoporttal védjük, a védett fenolszármazékot brómozószerrel a megfelelő α-bróm-keton-származékká alakítjuk, ezt egy (XIII) általános képletű fenol-származékkal kondenzáljuk, a képletben

Y és n jelentése a fenti,

a kapott (VI) általános képletű fenoxi-etanon-származékot, a képletben

Z, Y, p és n jelentése a fenti,

X jelentése védett hidroxilcsoport,

fémkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük, vagy savasan katalizáljuk, és a kapott (VI) általános képletű fenoxi-etanon-származékot, a képletben

Z, Y, p és n jelentése a fenti

X jelentése hidroxilcsoport,

redukálószerrel (VIII) általános képletű vegyületté redukáljuk, a képletben

Z, Y, n és p jelentése a fenti

X jelentése hidroxilcsoport,

d) X jelentésében hidroxilcsoportot és R jelentésében 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületek előállításához alkilcsoportot tartalmazó vegyületek előállításához egy (VI) általános képletű fenoxi-etanon-származékot, a képletben

Y, Z, n és p jelentése a fenti,

X jelentése védett hidroxilcsoport,

Witting-reakcióval egy triaril-(1–4 szénatomos alkil)-foszfónium-bromiddal egy (IX) általános képletű etilén-származékká alakítunk, a képletben

Z, Y, n és p jelentése a fenti,

R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése védett hidroxilcsoport,

és ezt fémkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük,

e) X jelentésében hidroxilcsoportot és R jelentésében hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületek előállításához egy (XII) általános képletű hidroxi-fenil-alkanol-származék hidroxilcsoportját, a képletben

Z és p jelentése a fenti,

R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése hidroxilcsoport,

könnyen lehasadó reagenssel védjük, a védett származékot egy (XIII) általános képletű fenol-származékkal reagáltatjuk, a képletben

Y és n jelentése a fenti,

és a kapott (XIV) általános képletű feniloxi-etil-származék védőcsoportját, a képletben

Y, Z, n és p jelentés a fenti,

R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése védett hidroxilcsoport,

lúgos körülmények között eltávolítjuk,

és a fenti eljárások bármelyikével kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben sóvá alakítjuk.

A találmány tárgya továbbá eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, amelynek során valamely kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszerészeti hordozóanyaggal és/vagy egyéb gyógyszerészetben alkalmazható segédanyaggal keverünk, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal, elsősorban diuretikus, antihipertenziós, trombocitagátló, antiaggregációs és antilipoxigenáz hatással rendelkeznek.

Ezeket a vaszkuláris hatásokat jelentőssé teszi az a tény, hogy a hatóanyagok mellékhatásként nem hatnak a vesére.

Az új hatóanyagok gátolják a noradrenalin vagy a káliumsók által kiváltott összehúzódást. Az elvégzett vizsgálatok szerint a vaszkuláris hatás az (I) általános képletű vegyületek hipertenziós hatásának mechanizmusában elkerüli a veséket. A kapott eredmények alapján feltételezhető, hogy az (I) általános képletű vegyületek hatásukat a kalciumionnak a véredények izomfalában jelentkező intracelluláris mozgásán keresztül fejtik ki.

Farmakológiai tulajdonságaik alapján az új hatóanyagok trombocita aggregációt gátló szerként és antihipertenziós szerként alkalmazhatók a humán és állat-

gyógyászatban. A terápiás felhasználáshoz a hatóanyagok gyógyszerkészítménnyé, előnyösen parenterálisan, orálisan, rektálisan, nyálkahártyán keresztül vagy perkután adagolható gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. Az ilyen gyógyszerkészítményekre a példaként említhető az ampullába vagy több dózist tartalmazó edénybe töltött injektálható oldat vagy szuszpenzió, amelyek alkalmazhatók autoinjektálható fecskendők formájában is, továbbá a bevonattal ellátott vagy bevonat nélküli tabletták, drazsék, lágy zselatin kapszulák, porkészítmények, rektális szuppozitóriumok, poláros oldószerben felvett oldatok, és transzdermális készítmények.

A gyógyszerkészítmények előállításához hordozóanyagként alkalmazhatók cellulóz-származékok, mikrokristályos cellulóz, alkáliföldfém-karbonátok, magnézium-foszfát, keményítő, kémiailag módosított keményítő és laktóz.

A parenterális készítményhez alkalmazható víz, vizes oldat, sóoldat és glükóz oldat. A rektális készítményhez alkalmazható kakaóvaj vagy polietilénglikolsztearát.

A hatóanyag dózisát a kezelt hipertenziós betegség súlyossága, a kezelt beteg testtömege és kora, valamint a kezelés módja határozza meg. Egy dózisegység általában 1–200 mg hatóanyagot tartalmaz, és a napi dózis általában 2–500 mg.

Az adagolás megfelelő módjának megválasztásával befolyásolhatjuk az (I) általános képletű hatóanyag hatásának időtartamát.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi példákkal világítjuk meg anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

Az új hatóanyagok farmakológiai vizsgálata:

A. példa:

Diuretikus hatás

1. Vizsgálat egerekben

Az (I) általános képletű vegyületet 12 db 25–30 g testtömegű hím egérből álló csoportnak adagoljuk. Az egereket párokra osztjuk, majd a vizsgált hatóanyagból előállított oldatot 25 ml/kg térfogatban adagoljuk, végül egerenként 1 ml össztérfogatban 9 tömeg%-os NaCl-oldatot adagolunk. A diurézist 4 órán keresztül vizsgáljuk. A vizelet térfogatát minden órában mérjük, az ürített vizelet kálium és nátrium tartalmát spektrofotometriásan határozzuk meg.

2. Vizsgálat patkányokban

200–250 g testtömegű hím patkányokat hatóanyagoldattal feltöltünk, és vizsgálat előtt 18 órán keresztül lekötjük. Az állatokat külön ketrecekben elhelyezzük, és vizsgált hatóanyagot tartalmazó 0,9 tömeg%-os NaCl-oldattal 20 ml/kg mennyiségben feltöltjük. A diurézist 5 órán keresztül vizsgáljuk. A vizelet térfogatát minden órában meghatározzuk, a nátrium- és káliumion mennyiségét spektrofotometriásan mérjük. A mérési adatokat az I. táblázatban adjuk meg, ahol R jelentése patkány, S jelentése egér és zárójelben a minimális hatékony dózist (mg/kg p. o.) adjuk meg.

I. táblázat

Hatóanyag példaszáma	Diuretikus hatás (%)		Na/K arány (%)	
25.	R (12) S (25)	190% 10%	R (12) S (25)	46% 50%
26.	R (50) S (100)	250% 30%	R (50) S (100)	40% 210%
30.	R (12) S (25)	170% 40%	R (12) S (25)	40% 210%
36.	R (100) S (100)	140% 40%	R (100) S (100)	65% 180%
42.	R (12) S (100)	190% inaktív	R (12) inaktív	60%
169.	R (12) S (100)	70% inaktív	R (12) S (100)	85% inaktív
46.	R: inaktív S: inaktív		R: inaktív S: inaktív	
48.	R (25) S (100)	80% 20%	R (25) S (100)	80% 130%
172.	R (25) S (100)	80% 68%	R (25) S (100)	160% 208%
56.	R: inaktív S: inaktív		R: inaktív S: inaktív	
107.	R (25) S (100)	140% 80%	R (25) S (100)	60% 220%
134.	R (6) S (25)	100% 40%	R (6) S (25)	50% 140%
139.	R (25) S (25)	32% 40%	R (25) S (25)	80% 80%
163.	R (6) S (25)	260% 34%	R (6) S (25)	53% 134%
Furoszemid	R (12) S (25)	30% 120%	R (12) S (25)	10% 320%

B példa

Antihipertenziós hatás vizsgálata éber patkányokon

A vizsgálatot 16 hetes SHR hím patkányokon (OKAMOTO törzs) végezzük. Az artériás szisztolés nyomás szfigomanometriásan NARCO PE 300 típusú elektroszfigométerrel mérjük. A vérnyomást a vizsgált hatóanyag adagolása után 24 órán keresztül vizsgáljuk. Az artériás szisztolés nyomás értékét 6–8 mérés átlagából számoljuk. A mérési eredményeket a II. táblázatban adjuk meg. Az eredmények azt igazolják, hogy az antihipertenziós hatás kinetikája a diuretikus hatással van összefüggésben. A táblázatban A jelentése akut, C jelentése krónikus, zárójelben a vizsgált dózis (mg/kg p. o.) adjuk meg.

II. táblázat

Hatóanyag példaszáma	Antihipertenziós aktivitás	
	állapot	változás 24 órával az adagolás után
25.	–	–
26.	–	–
30.	A = (7,5) A = (30) C = (15)	– 11 Hgmm – 30 Hgmm – 16 Hgmm

Hatóanyag példaszáma	Antihipertenziós aktivitás	
	állapot	változás 24 órával az adagolás után
36.	A = (100) C = (100)	inaktív – 20 Hgmm
42.	–	–
169.	–	–
46.	–	–
48.	A = (60)	– 24 Hgmm
172.	A = (60)	– 16 Hgmm
56.	–	–
107.	–	–
134.	A = (15) A = (60) C = (30)	– 11 Hgmm – 37 Hgmm – 26 Hgmm
139.	A = (60)	–12 Hgmm
163.	A = (10) A = (60)	– 19 Hgmm – 33,5 Hgmm
Furoszemid Hidroklórtiazid	(60) (60)	inaktív inaktív

C példa

Vérlemezkék aggregációját gátló hatás vizsgálata

A vizsgálatot patkányvérből előállított vérlemezkékben dús plazmában végezzük. Az aggregációt adenozin-difoszforsav (ADP) adagolásával váltjuk ki. Az aggregációt mutató nefelometriás görbét BORN típusú aggregométerrel veszünk fel, a plazmát 37 °C hőmérsékleten 100 fordulat/perc fordulatszámon végzett kevertetés közben inkubáljuk [Born G. V. R. és CROSS J.: J. Physiol. *168,* 178 (1962)].

Mérjük a zavarosság kialakulásának sebességét (V) és a vérlemezkék összetapadását (M), és megadjuk az 50%-os gátláshoz szükséges koncentrációt.

A kapott eredményeket a III. táblázatban adjuk meg.

III. táblázat

In vitro aggregációt gátló hatás

Példaszám	V (50)	M (50)
Tiklopidin	0,75 mmol/l	0,85 mmol/l
56.	0,45	0,30
30.	$0,5^{-1}$	0,8
174.	0,55	0,40
90.	0,60	0,50
82.	0,65	0,55
52.	0,70	0,75
64.	0,70	0,50
78.	0,70	0,70
58.	0,75	0,60
129.	0,8	0,6
84.	0,8	0,75
102.	1,0	0,7
42.	1,0	1.2
172.	1,0	0,95
86.	1,25	1,55
134.	1,5	1,3
81.	1,6	1
12.	1,95	1,60
100.		1.1
169.	>2	inaktív
54.	>2	inaktív
36.	>2	inaktív

A vizsgálatokhoz a patkányoknak 3 napon keresztül hatóanyagot adagolunk orálisan, és a méréseket ex vivo végezzük. A vérlemezkék aggregációját gátló hatás abban nyilvánul meg, hogy az 50%-os aggregációhoz szükséges ADP dózisát a kontrollhoz viszonyítva meg kell kétszerezni. Az összehasonlító anyagként alkalmazott tiklopidin azonos dózisban közel azonos hatást eredményez.

D példa

A nátrium- és káliumionok transzportjára gyakorolt hatás humán eritrocitákban

A fenti hatást G. GARAY és munkatársai módszerével [Naunyn–Schmideberg's Arch. Pharmakol. *334,* 202 (1986) és Bioch. Pharm. *33,* 2013 (1984)] végezzük. A mérési eredmények alapján meghatározzuk az 50%-os hatáshoz szükséges koncentrációt. A kapott eredményeket a IV. táblázatban adjuk meg. Az eredményekből látható, hogy az új hatóanyagok jobb hatással rendelkeznek, mint az összehasonlító anyaggal rendelkező furoszemid és xipamid.

IV. táblázat

Na^+ és K^+ ionok transzportjára gyakorolt hatás

Hatóanyag példaszáma	Na–K transzport IC (50) (μmol/l)	Anioncsere IC (50) (μmol/l)
25.	>600	120
26.	70	40
30.	170	4
36.	>600	0,8
42.	40	12
169.	inaktív	inaktív
46.	95	200
41.	≈400	200
172.	≈400	75
56.	95	200
107.	–	–
134.	inaktív	inaktív
139.	–	–
163.	–	–
Bumetanid	0,66	300
Furoszemid	37	200
Xipamid	–	25

E példa

Az aortában lévő káliumcsatornára gyakorolt hatás vizsgálata a rubídiumkiválasztás mérésével

Az (I) általános képletű vegyületeknek a káliumcsatornára gyakorolt hatását a rubídium (Rb^+) alapján határozzuk meg, amely homológ a káliummal. Az Rb^+ kiválasztását aortadarabon kezdeti sebességnél 5 perc elteltével 37 °C hőmérsékleten vizsgáljuk. Az Rb^+ és a K^+ tartalmat atomabszorpció vagy nagyteljesítményű lángfotometria alapján mérjük. Ebben a példában az 1. és 4. példa szerint előállított hatóanyagokat vizsgáltuk a dózis függvényében. A kapott eredményeket az 1. és 2. ábra mutatja. Az 1. példa szerinti vegyület egy tiszta, pozitív hatást fejt ki a káliumcsatornák nyitására. Hatása sokkal nagyobb, mint a pinacidil hatása, de lényegesen gyengébb, mint a kromakalim hatása. A 4. példa szerinti vegyület hatása kevésbé kifejezett. Másrészről azonban, a kromakalimmal és a pinacidillel szemben, az 1. példa szerinti vegyületnek a káliumcsatornák nyitására kifejtett hatását nem antagonizálja a glipénklamid. Az új hatóanyag tehát a többi vegyülettel szemben glipénklamid rezisztens. Hatásmechanizmusa nem kötődik az ATP függő káliumcsatornához.

F példa

Kálium-kloriddal kiváltott érszűkületre gyakorolt hatás vizsgálata

a) Vizsgálati eljárás

200–350 g testtömegű hím Wistar patkányokon 20–60 mmol kálium-klorid növekvő dózisban történő adagolásával érszűkületet váltunk ki. A patkányokat ezután a mellkasi aorta átmetszésével megöljük, és mérjük a vérerek átmérőjét. Az 1 és 2 görbe az 1. példa szerinti vegyülettel piperazin-disó formájában felvett eredményeket tartalmazza, amely szerint a hatóanyag antagonista hatást fejt ki a legkisebb dózisú kálium-klorid (KCl = 20 mmol) által kiváltott érszűkületre is. Az átlagos inhibitor dózis (IC_{50}) számolt értéke 22 µmol. A nagy dózisú kálium-klorid (60 mmol) által kiváltott érszűkület ellen a hatóanyagot nagyobb dózisban kell alkalmazni (IC_{50} = 1,12 mmol). Ez arra utal, hogy összefüggés van az 1. példa szerinti vegyület érrelaxációs hatása és a kálium-klorid érösszehúzó hatása között a koncentráció függvényében, mint ezt korábban csak káliumagonistáknál tapasztalták. Ezzel szemben, a kalcium inhibitorok az érszűkítőszer mindkét koncentrációjában összehúzódást gátló hatást váltanak ki.

G példa

Antilipoxigenáz hatás

Az antilipoxigenáz hatást szójalipoxigenáz segítségével W. L. SMITH és W. E. LANDS módszerével [J. Biol. Chem. *247*, 1038 (1972)] határozzuk meg. A mérési eredmények alapján meghatározzuk az 50%-os hatáshoz szükséges koncentrációt. A kapott adatokat az V. táblázatban adjuk meg.

V. táblázat

Antilipoxigenáz hatás

Hatóanyag példaszáma	IC (50 µmol/l)
25.	6
26.	6
30.	≈100
36.	inaktív
42.	–
169.	inaktív
46.	0,7
48.	30
172.	–
56.	25
107.	7
134.	>166
139.	–
163.	–
NDGA	0,5

1. példa

1-(2-Hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etán

(A eljárás)

A lépés

1-(2-Hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etanon

32,2 g (0,27 mol) bór-triklorid 200 ml klór-etánban felvett oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtjük, majd egymás után 28,4 g (0,23 mol) 4-metoxi-fenol 100 ml diklór-etánban felvett oldatát, 36,6 g (0,24 mol) fenoxi-acetonitrilt, majd 15,2 g (0,11 mol) alumínium-kloridot adunk hozzá kevertetés közben. A reakcióelegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd savas körülmények között 30 percen keresztül hidrolizáljuk, etil-acetát/diklór-metán eleggyel extraháljuk, és metanolból átkristályosítjuk. Így 26 g (az elméleti 44%-a) fenoxi-acetofenon-származékot kapunk, olvadáspont 128 °C.

B lépés

1-(2-Hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etán

6,4 g (0,058 mol) etil-klórformiáthoz 0 °C hőmérsékleten 12,8 g 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etanon 100 ml tetrahidrofuránban felvett oldatát adjuk 6 g (0,058 mol) trietilamin jelenlétében. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a kivált trietilamin-hidrokloridot szűrjük, és a szűrletet 5,6 g (0,15 mol) nátrium-bór-hidrid 50 ml vízben felvett oldatához csepegtetjük 5 °C hőmérsékleten 45 perc alatt. Az elegyet másfél órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd jégre öntjük, sósavval hidrolizáljuk, dietil-éterrel extraháljuk, az éteres fázist elválasztjuk, és az oldószert eltávolítjuk. Csökkentett nyomáson desztillálva 8,4 g tiszta terméket kapunk. Kitermelés 69%.

A tiszta vegyület olvadáspontja 170 °C, a piperazin-disó olvadáspontja 95 °C.

2. példa

1-(2-Metoxi-fenil)-2-fenoxi-etén

4 g (0,032 mol) 1-(2-hidroxi-fenil)-2-fenoxi-etán és 16 g (0,117 mol) kálium-karbonát 100 ml acetonitrilben felvett elegyéhez 4,9 g (0,039 mol) metil-szulfátot adunk. A reakcióelegyet 5 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot extraháljuk. Így 5,6 g (az elméleti 80%-a) metoxi-származékot kapunk.

3. példa

1-(2-Acetoxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etán

4 g (0,016 mol) 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etánhoz 1,5 g (0,019 mol) acetil-kloridot és 2 g (0,019 mol) trietilamint adunk. Az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetve acetilezzük, majd extrahálás után 4 g (az elméleti 85%-a) 2-acetoxilezett származékot kapunk.

4. példa

1-(2-szulfo-oxi-fenil)-2-(4-fluor-fenoxi)-etán-kálium-só

Háromnyakú lombikban argon atmoszféra alatt 6,53 g (0,47 mol) kálium-karbonátot és 10 g (0,43 mol) 1-(2-hidroxi-fenil)-2-(4-fluor-fenoxi)-etánt 100 ml acetonitrilben felveszünk. A reakcióelegyet 30 percen keresztül 40 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd 8,97 g (0,645 mol) SO_3-trietilamin komplexet adunk hozzá. Kevertetés után az elegyet lehűtjük, és így szulfát csapadékot képzünk. Szűrés után 6,5 g fehér szilárd anyagot kapunk, olvadáspont 163 °C, kitermelés 42%.

5. példa

1-(2-Foszfono-oxi-fenil)-2-(4-fluor-fenoxi)-etán

A lépés

Diklór-foszfonsav-észter előállítása

10 g (0,043 mol) 1-(2-hidroxi-fenil)-2-(4-fluor-fenoxi)-etánt 36 g (0,235 mol) $POCl_3$-ban oldunk, és az elegyet 2,5 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk 0,1 g alumínium-klorid jelenlétében. Ezután ledesztillálunk, és a foszfát desztillátumból ($Fp_{0,25}$ = 210–220 °C) 9,71 g olajos maradékot tárunk fel, kitermelés 64%.

B lépés

Diklór-foszfonoxi-származék hidrolízise

4 g (0,11 mol) A lépés szerinti vegyületet 10 ml vízben hidrolizálunk kevertetés közben 80 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet további 3 órán keresztül kevertetjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot petroléterből átkristályosítva 3,1 g fehér szilárd anyagot kapunk, kitermelés 86%, olvadáspont 80–82 °C.

6. példa

1-(2-Hidroxi-fenil)-2-fenoxi-etán

(C eljárás)

A lépés

1-(2-Benzil-oxi-fenil)-2-bróm-etanon

250 g (1,1 mol) 2-Benzil-oxi-acetofenont oldunk 1000 ml száraz tetrahidrofuránban, és 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldatot 500 g (1,32 mol) fenil-trimetil-anilinium-tribromidhoz csepegtetjük 4 óra alatt. A kapott csapadékot szűrjük, az elegyet szárazra pároljuk, és a maradékot a következő szintézislépéshez közvetlenül felhasználjuk. Kitermelés mintegy 34 g (70%).

B lépés

1-(2-Benzil-oxi-fenil)-2-fenoxi-etanon

125 g α-bróm-ketont adagolunk 57 g (0,61 mol) fenolhoz, és 283 g (2 mol) kálium-karbonáthoz acetonitril jelenlétében, és a reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Az ásványi sót kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot diklór-etánban felvesszük, 1n nátrium-hidroxiddal, majd vízzel semlegesre mossuk. Az oldatot szárítás után szárazra pároljuk. Így 104 g fenoxi-benzilezett származékot kapunk, olvadáspont 141 °C, kitermelés 80%.

C lépés

1-(2-Hidroxi-fenil)-2-fenoxi-etán

52 g (0,164 mol) fenoxi-benzilezett származékot 1000 ml etanolban 3 g 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében hidrogén atmoszférában redukálunk. A kívánt mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, az etanolt bepároljuk, és a száraz maradékot kristályosítjuk. Így 34,7 g fenol-származékot kapunk, kitermelés 92%.

A kapott vegyületet diizopropil-éterben oldjuk, és szilikagéllel töltött oszlopra visszük. Fixálás után a szennyeződéseket etil-acetáttal kimossuk, majd az oszlopot szennyeződéseket etil-acetáttal kimossuk, majd az oszlopot metanollal eluáljuk. A termék az oldószer csökkentett nyomáson és szobahőmérsékleten végzett lassú eltávolításával kristályosítható, olvadáspontja 58–60 °C.

6a példa

1-(2-Hidroxi-fenil)-2-(4-fluor-fenoxi)-etanol

5 g (0,02 mol) 1-(2-hidroxi-fenil)-2-(4-fluor-fenoxi)-etanon metanolban felvett oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtjük, majd cseppenként 0,760 g (0,02 mol) nátrium-bór-hidridhez adagoljuk. Szobahőmérsékletre történő felmelegedés után 1 óra elteltével a reakcióelegyet bepároljuk, jégre öntjük, pH = 4 értékre állítjuk, és dietil-éterrel extraháljuk. Így 4,5 g hidroxil-etilezett származékot kapunk olajos maradék formájában. Kitermelés 90%, olvadáspont etanolból kristályosítva 120 °C.

7. példa

2-(2-Hidroxi-fenil)-3-fenoxi-propán

(D eljárás)

53,5 g trifenil-metil-foszfónium-bromid 500 ml tetrahidrofuránban felvett oldatát argon atmoszféra alatt 112,5 ml 1,6 mol/l, hexános butil-lítium oldathoz adagoljuk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 4 órán keresztül kevertetjük, majd az 1-(benzil-oxi-fenil)-2-fenoxi-etanont tetrahidrofuránban feloldva hozzácsepegtetjük, és az elegyet egy éjszakán keresztül vissza-

folyatás közben forraljuk. Ezután bepároljuk, a maradékot vízre öntjük, és dietil-éterrel extraháljuk. A maradékot az oldószer eltávolítása után flash kromatográfiásan szilikagélen petroléter/izopropiléter 90:10 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 37 g propenil-származékot kapunk, olvadáspont 57 °C.

24 g propenil-származékot 10 tömeg% palládium/szén katalizátor jelenlétében 400 ml etanolban intenzív kevertetés közben légköri nyomáson 50 °C hőmérsékleten 20 órán keresztül hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és az elegyet bepároljuk. Így 16 g 2-(2-hidroxi-fenil)-3-fenoxi-propánt kapunk, kitermelés 75%. A termék petroléterben lassan kristályosodik. Nagy vákuumban szárítva olvadáspontja 37 °C. Petroléterben hidegen átkristályosítva tiszta vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja deszolvatálás után 38–39 °C.

8. példa

1-(3-Hidroxi-fenil)-2-(4-fluor-fenoxi)-etán

(C eljárás)

A lépés

1-[2-(Metil-szulfonil-oxi)-etil]-3-(metil-szulfonil-oxi)-benzol

29 g (0,21 mol) (3-hidroxi-fenil)-etanolt vízmentes piridinben 41 ml (0,525 mol) metil-szulfonil-kloridhoz csepegtetünk 0 °C hőmérsékleten kevertetés közben. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 1,5 órán keresztül ezen a hőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután jégre öntjük, megsavanyítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfonáton szárítjuk, és szárazra pároljuk. Így 53 g dimetil-szulfonát-származékot kapunk, kitermelés 86%.

B lépés

1-(3-Metil-szulfonil-oxi-fenil)-2-(4-fluor-fenoxi)-etán

53 g (0,18 mol) di(metil-szulfonát)-származék, 24,4 g (0,217 mol) 4-fluor-fenol és 28,8 g (0,217 mol) kálium-karbonát elegyét 350 ml acetonban felvesszük, és 9 órán keresztül visszafolyatás közben kevertetjük. A kapott ásványi sót kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot vízben felvesszük, és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-hidroxiddal, majd vízzel semlegesre mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az éteres oldatot bepárolva 46 g száraz maradék formájában 1-(3-metil-szulfonil-fenil)-2-(4-fluor-fenoxi)-etánt kapunk (kitermelés 83%), amely a további szintézishez közvetlenül felhasználható.

C lépés

1-(3-Hidroxi-fenil)-2-(4-fluor-fenoxi)-etán

46 g (0,148 mol) metil-szulfonát származékot 2000 ml 2n nátrium-hidroxid oldatban 16 órán keresztül visszafolyatás közben hidrolizálunk. Lehűtés után az elegyet 5n sósavval megsavanyítjuk, dietil-éterrel extraháljuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk, és 25 g, lényegében 3-hidroxi-fenil-származékból álló nyersterméket tárunk fel. Flash kromatográfiásan petroléter/izopropiléter 80:20 eleggyel eluálva 11,68 g tiszta (3-hidroxi-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-etánt kapunk kristályos formájában, olvadáspont 64 °C.

A fenti A, B, C, D eljárásokkal állíthatók elő a VI. táblázatban megadott (I) általános képletű vegyületek.

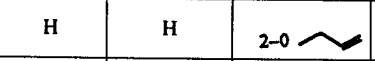
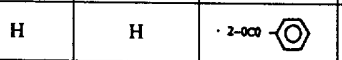
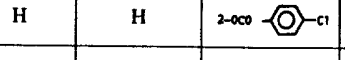
9. példa

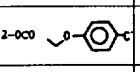
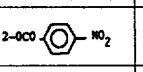
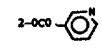
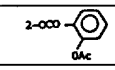
100 mg 1-(3-Hidroxi-fenil)-2-(4-fluor-fenoxi)-etánt tartalmazó tabletta előállítása

100 g hatóanyagot, 45 g búzakeményítőt, 55 g kukoricakeményítőt, 12 g mikrokristályos cellulózport, 8 g etil-cellulózt és 5 g magnézium-sztearátot elkeverünk, és 0,225 g átlagos tömegű tablettává préseljük.

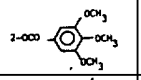
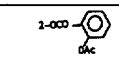
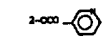
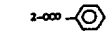
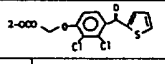
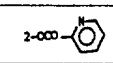
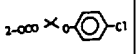
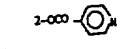
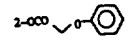
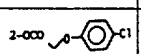
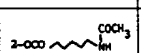
VI. táblázat

(I) általános képletű vegyületek előállítása

Pld.	$(Z)_p$	$(Y)_n$	X	R	Eljárás	Összegképlet	Moltömeg	Op. (°C)	Elemanalízis					
									számított (%)			talált (%)		
									C	H	N	C	H	N
12	H	H	2-OCH_3	H	A	$C_{14}H_{14}O_2$	214,267	45	78,48	6,59	–	78,42	6,55	–
13	H	H	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{16}H_{16}O_3$	256,304	olaj	74,98	6,29	–	74,86	6,21	–
14	H	H	2-OCH_2CH_3	H	A	$C_{17}H_{18}O_3$	270,331	olaj	75,53	6,71	–	75,56	6,68	–
15	H	H	2-OH	H	A	$C_{18}H_{20}O_3$	284,358	olaj	76,03	7,08	–	76,01	7,13	–
16	H	H		H	A	$C_{17}H_{18}O_2$	254,330	olaj	80,28	7,13	–	80,10	7,02	–
17	H	H	2-OCH_3	H	A	$C_{15}H_{16}O_2$	228,294	olaj	78,91	7,06	–	78,77	6,97	–
18	H	H		H	A	$C_{21}H_{18}O_3$	318,375	72	79,22	5,69	–	79,28	5,66	–
19	H	H		H	A	$C_{22}H_{20}O_4$	348,40	48	75,84	5,78	–	75,85	5,72	–
20	H	H		H	A	$C_{21}H_{17}ClO_3$	352,817	56	71,59	4,88	–	71,26	4,69	–
21	H	H		H	A	$C_{22}H_{20}O_4$	348,402	54	75,84	5,78	–	75,65	5,82	–

Pld.	$(Z)_p$	$(Y)_n$	X	R	Eljárás	Összegképlet	Moltömeg	Op. (°C)	Elemanalízis					
									számított (%)			talált (%)		
									C	H	N	C	H	N
22	H	H		H	A	$C_{22}H_{19}ClO_4$	382,844	70	69,02	5,00	–	69,10	5,10	–
23	H	H	2–OSO_2CH_3	H	A	$C_{15}H_{16}O_4S$	292,353	68	61,62	5,51	–	61,85	5,68	–
24	5–OCH_3	4–F	2–OH	H	A	$C_{15}H_{15}FO_3$	262,285	60	68,69	5,76	–	68,56	5,70	–
25	5–OCH_3	4–F	2–$OCOCH_3$	H	A	$C_{17}H_{17}FO_4$	304,323	olaj	67,09	5,63	–	67,03	5,59	
26	5–OCH_3	4–Cl	2–OH	H	A	$C_{15}H_{15}ClO_3$	278,735	86	64,64	5,42	–	64,49	5,50	
27	5–OCH_3	4–Cl	2–$OCOCH_3$	H	A	$C_{17}H_{17}ClO_4$	320,773	olaj	63,65	5,34	–	63,41	5,18	–
28	5–OCH_3	H	2–OH	H	A	$C_{15}H_{16}O_3$	244,293	59	73,75	6,60	–	73,63	6,69	–
29	5–OCH_3	H	2–$OCOCH_3$	H	A	$C_{17}H_{18}O_4$	286,331	olaj	71,31	6,33	–	71,40	6,35	–
30	H	4–F	2–OH	H	A	$C_{14}H_{13}FO_2$	232,259	olaj	72,40	5,64	–	72,26	5,82	–
31	H	4–F	2–$OCOCH_3$	H	A	$C_{16}H_{15}FO_3$	274,296	olaj	70,06	5,51	–	69,89	5,40	–
32	H	4–Cl	2–OH	H	A	$C_{14}H_{13}ClO_2$	248,709	olaj	67,61	5,28	–	67,39	5,40	–
33	H	4–Cl	2–$OCOCH_3$	H	A	$C_{16}H_{15}ClO_3$	290,746	olaj	66,09	5,20	–	65,88	5,39	–
34	H	4–Cl	2–$OCOC(CH_3)_3$	H	A	$C_{19}H_{21}O_3Cl$	298,385	olaj	76,48	7,43	–	76,32	7,58	–
35	H	H		H	A	$C_{21}H_{17}NO_5$	363,373	97	69,41	4,71	–	69,29	4,72	–
36	5–CH_3	H	2–OH	H	A	$C_{15}H_{16}O_2$	228,294	olaj	78,92	7,06	–	78,80	7,01	–
37	5–CH_3	H	2–$OCOCH_3$	H	A	$C_{17}H_{18}O_3$	270,331	olaj	75,53	6,71	–	75,37	6,63	–
38	H	H		H	A	$C_{20}H_{17}NO_3$	319,363	66	75,21	5,36	4,38	75,19	5,46	4,44
39	H	H		H	A	$C_{23}H_{20}O_5$	376,42	72	73,39	5,35	–	73,39	5,35	–
40	5–F	4–F	2–OH	H	A	$C_{14}H_{12}F_2O_2$	250,251	68	67,19	4,83	–	67,04	4,78	–
41	5–F	4–F	2–OAc	H	A	$C_{16}H_{14}F_2O_3$	298,288							
42	5–OH	H	2–OH	H	A	$C_{14}H_{14}O_3$	230,266	86	73,02	6,13	–	72,87	6,27	–
43	5–OAc	H	2–OAc	H	A	$C_{18}H_{18}O_5$	314,34	olaj	68,78	5,77	–	68,61	5,81	–
44	4,5–$(CH_2)_3$–	H	2–OH	H	A	$C_{17}H_{18}O_2$	254,332	92						
45	4,5–$(CH_2)_3$–	H	2–OAc	H	A	$C_{19}H_{20}O_3$	296,369	olaj						
46	3,4-benzo	4–F	2–OH	H	A	$C_{18}H_{15}FO_2$	282,32	80	76,58	5,35	–	76,44	5,24	–
47	3,4-benzo	4–F	2–OAc	H	A	$C_{20}H_{17}FO_3$	324,356	72	74,06	5,28	–	74,12	5,32	–
48	5,6-benzo	4–F	2–OH	H	A	$C_{18}H_{15}FO_2$	282,32	113	76,58	5,35	–	76,47	5,35	–
49	5,6-benzo	4–F	2–OAc	H	A	$C_{20}H_{17}FO_3$	324,356	91	74,06	5,28	–	74,12	5,33	–
50	H	4–OCH_3	2–OH	H	A	$C_{15}H_{16}O_3$	244,293	70	73,75	6,60	–	73,69	6,54	–
51	H	4–OCH_3	2–$OCOCH_3$	H	A	$C_{17}H_{18}O_4$	286,331	olaj	71,31	6,33	–	71,40	6,55	–
52	5-t.bu	4–F	2–OH	H	C	$C_{18}H_{21}FO_2$	288,367	86	74,97	7,34	–	75,07	7,29	–
53	5-t.bu	4–F	2–$OCOCH_3$	H	B	$C_{20}H_{23}FO_3$	330,404	olaj	72,70	7,01	–	72,54	7,16	–
54	5–Me	4–F	2–OH	H	C	$C_{15}H_{15}FO_2$	246,286	olaj	73,15	6,14	–	72,97	6,19	–
55	5–CH_3	4–F	2–$OCOCH_3$	H	B	$C_{17}H_{17}FO_3$	288,323		70,82	5,94	–	70,61	6,69	–
56	H	3,4-benzo	2–OH	H	C	$C_{18}H_{16}O_2$	264,328	80	81,79	6,10	–	81,66	6,07	–
57	H	3,4-benzo	2–$OCOH_3$	H	B	$C_{20}H_{18}O_3$	306,364	73	78,41	5,92	–	78,33	5,81	–
58	H	2,3-benzo	2–OH	H	C	$C_{18}H_{16}O_2$	264,328	82	81,79	6,10	–	81,75	6,02	–
59	H	2,3-benzo	2–$OCOCH_3$	H	B	$C_{20}H_{18}O_3$	306,364	≈50	78,41	5,92	–	78,33	5,77	–
60	H	3,4–OCH_2O–	2–OH	H	C	$C_{15}H_{14}O_4$	258,277	87	69,75	5,46	–	69,52	5,28	–
61	H	3,4–OCH_2O–	2–$OCOCH_3$	H	B	$C_{17}H_{16}O_5$	300,315	57	67,99	5,37	–	68,03	5,24	–
62	H	4–CH_3	2–OH	H	C	$C_{15}H_{16}O_2$	228,294	olaj	78,92	7,06	–	78,77	7,04	–
63	H	4–CH_3	2–$OCOCH_3$	H	B	$C_{17}H_{18}O_3$	270,331	olaj	75,55	6,71	–	75,38	6,90	–
64	4-O	H	2–OH	H	A	$C_{17}H_{18}O_3$	270,331	58	75,53	6,71	–	75,42	6,61	–
65	4-O	H	2–$OCOCH_3$	H	A	$C_{19}H_{20}O_4$	312,369	olaj	73,05	6,45	–	72,91	6,29	–
66	H	4–F	2–OCO–CO_2H	H	A	$C_{18}H_{17}FO_5$	332,33	82	65,05	5,15	–	65,15	5,09	–

Pld.	$(Z)_p$	$(Y)_n$	X	R	Eljárás	Összegképlet	Moltömeg	Op. (°C)	Elemanalízis					
									számított (%)			talált (%)		
									C	H	N	C	H	N
67	5-OCH_3	4-F 2-OCO-CO_2H		H	A	$C_{19}H_{19}FO_6$	362,359	69	62,979	5,285	–	63,03	5,20	–
68	H	4-F	2-OCH_3	H	A	$C_{15}H_{15}FO_2$	246,28	olaj	73,155	6,14	–	73,09	6,24	–
69	5-OCH_3	4-F	2-OCH_3	H	A	$C_{16}H_{17}FO_3$	276,311	olaj	69,55	6,20	–	69,49	6,10	–
70	H	2-OCH_3	2-OH	H	C	$C_{15}H_{16}O_3$	244,293	96	73,75	6,60	–	73,68	6,56	
71	H	2-OCH_3	2-$OCOH_3$	H	B	$C_{17}H_{18}O_4$	286,331	70	71,31	6,33	–	71,26	6,42	–
72	H	2,6-$(OCH_3)_2$	2-OH	H	C	$C_{16}H_{18}O_4$	274,319	84	70,05	6,61	–	69,86	6,52	–
73	H	2,6-$(OCH_3)_2$	2-$OCOH_3$	H	B	$C_{18}H_{20}O_5$	316,357	olaj	68,34	6,37	–	68,19	6,37	–
74	H	2,3-Cl_2	2-OH	H	C	$C_{14}H_{12}Cl_2O_2$	283,161	81	59,38	4,27	–	59,43	4,34	–
75	H	2,3-Cl_2	2-$OCOH_3$	H	B	$C_{16}H_{14}Cl_2O_3$	325,198	75	59,09	4,34	–	59,14	4,50	–
76	H	3,4,5-$(OCH_3)_3$	2-OH_3	H	C	$C_{17}H_{20}O_5$	304,346	110	67,09	6,62	–	66,95	6,60	–
77	H	3,4,5-$(OCH_3)_3$	2-$OCOCH_3$	H	B	$C_{19}H_{22}O_6$	346,383	≈50	65,88	6,40	–	66,01	6,45	–
78	3,4-$(CH_3)_2$	4-F	2-OH	H	A	$C_{16}H_{17}FO_2 \cdot 2H_2O$	296,343	65	64,83	7,14	–	65,12	7,0	–
79	3,4-$(CH_3)_2$	4-F	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{18}H_{19}FO_3$	302,35	61	71,50	6,33	–	71,33	6,25	–
80	3-iPr	4-F	2-OH	H	A	$C_{17}H_{19}FO_2$	274,34	olaj	74,43	6,98	–	74,28	6,91	–
81	3-iPr	4-F	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{19}H_{21}FO_3$	316,377	53	72,13	6,69	–	72,03	6,72	–
82	5-iPr	4-F	2-OH	H	A	$C_{17}H_{19}FO_2$	274,34	61	74,43	6,98	–	74,30	6,99	–
83	5-iPr	4-F	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{19}H_{21}FO_3$	316,377	olaj	72,13	6,69	–	71,96	6,54	–
84	H	4-OH	2-OH	H	C	$C_{14}H_{14}O_3$	230,266	90	73,02	6,12	–	72,84	6,28	–
85	H	4-$OCOCH_3$	2-$OCOCH_3$	H	B	$C_{18}H_{18}O_5$	314,341	olaj	68,78	5,77	–	68,60	5,62	
86	3-nPr	4-F	2-OH	H	A	$C_{17}H_{19}FO_2$	274,34	olaj	74,42	6,98	–	74,34	6,88	–
87	3-nPr	4-F	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{19}H_{21}FO_3$	316,377	olaj	72,13	6,69	–	72,06	6,74	–
88	5-OC_2H_5	4-F	2-OH	H	A	$C_{16}H_{17}FO_3$	276,311	olaj	69,55	6,20	–	69,38	5,96	–
89	5-OC_2H_5	4-F	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{18}H_{19}FO_4$	318,35	olaj	67,91	6,01	–	67,96	5,99	–
90	H	4-CO_2Et	2-OH	H	C	$C_{17}H_{18}O_4$	286,331	72	71,31	6,34	–	71,13	6,28	–
91	H	4-CO_2Et	2-$OCOCH_3$	H	B	$C_{19}H_{20}O_5$	328,368	60	69,50	6,14	–	69,57	6,24	–
92	H	4-CH_2CO_2Et	2-OH	H	C	$C_{18}H_{20}O_4$	300,358	60	71,98	6,71	–	71,97	6,68	–
93	H	4-CH_2CO_2Et	2-$OCOCH_3$	H	B	$C_{20}H_{22}O_5$	342,395	olaj	70,15	6,47	–	70,20	6,39	–
94	H	4-CH_2CO_2H	2-OH	H	C	$C_{16}H_{16}O_4$	272,304	108	70,57	5,92	–	70,45	5,84	–
97	H	4-$CH_2CO_2CH_3$	2-OCH_3	H	B	$C_{18}H_{20}O_4$	300,358	olaj	71,98	6,71	–	71,81	6,67	–
98	5-Ph	4-F	2-OH	H	A	$C_{20}H_{17}FO_2$	308,35	olaj	77,90	5,55	–	77,69	5,42	–
99	5-Ph	4-F	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{22}H_{19}FO_3$	350,39	olaj	75,41	5,46	–	75,44	5,42	–
100	5-OPh	4-F	2-OH	H	A	$C_{20}H_{17}FO_3$	324,35	olaj	74,06	5,28	–	72,77	5,21	–
101	5-OPh	4-F	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{22}H_{19}FO_4$	366,39	olaj	72,12	5,22	–	72,18	5,20	–
102	5-OH	4-F	2-OH	H	A	$C_{14}H_{13}FO_3$	248,259	88	67,73	5,27	–	67,56	5,42	–
103	5-$OCOCH_3$	4-F	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{18}H_{17}FO_5$	332,333	76	65,05	5,15	–	65,20	5,31	–
104	5-OCO_2Et	H	2-OH	H	A	$C_{17}H_{18}O_5$	302,23	55	67,56	6,00	–	67,52	5,95	–
105	5-OCO_2Et	H	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{19}H_{20}O_6$	344,367	olaj	66,27	5,85	–	66,17	5,76	–
106	H	4-F	2-OSO_3Na	H	A	$C_{14}H_{12}FO_5SNa$	334,30 352,31	78–81	47,73	4,00	–	47,76	3,85	–
107	4,5-O-$(CH_2)_2O$-	4-F	2-OH	H	A	$C_{16}H_{15}FO_4$	290,296	89	66,2	5,21	–	66,08	5,37	–
108	4,5-O-$(CH_2)_2O$-	4-F	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{18}H_{17}FO_5$	332,333	59	65,05	5,15	–	65,00	5,06	–
109	4,5-O-$(CH_2)_2O$-	4-F	2-OCH_3	H	A	$C_{17H17}FO_4$	304,323	61	67,10	5,63	–	66,98	5,70	–
110	5-OCH_3	4-iPr	2-OH	H	A	$C_{18}H_{22}O_3$	286,374	olaj	75,49	7,74	–	75,33	7,65	–
111	5-OCH_3	4-iPr	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{20}H_{24}O_4$	328,41	olaj	73,14	7,36	–	73,24	7,29	–

Pld.	$(Z)_p$	$(Y)_n$	X	R	Eljárás	Összegképlet	Moltömeg	Op. (°C)	Elemanalízis					
									számított (%)			talált (%)		
									C	H	N	C	H	N
112	5-OCH_3	4-iPr	2-OCH_3	H	A	$C_{19}H_{24}O_3$	300,40	olaj	75,97	8,05	–	75,88	7,91	–
113	5-CH_3	H	2-OSO_3Na	H	A	$C_{15}H_{15}O_5SNa$	330,33	pasztaszerű 50	54,54	4,57	–	54,27	4,70	–
114	4-CH_3	4-F	2-OH	H	A	$C_{15}H_{15}FO_2$	246,28	66	73,15	6,14	–	73,02	6.12	–
115	4-CH_3	4-F	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{17}H_{17}FO_3$	288,32	olaj	70,82	5,94	–	70,78	5.84	–
116	4-CH_3	4-F	2-OCH_3	H	A	$C_{16}H_{17}FO_2$	260,31	olaj	73,82	6,58	–	73,81	6.51	–
117	4-OCH_3	4-F	2-OH	H	A	$C_{15}H_{15}FO_3$	262,285	62	68,69	5,76	–	68,63	5.82	–
118	4-OCH_3	4-F	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{17}H_{17}FO_4$	304,323	54	67,09	5,63	–	66,91	5.57	–
119	4-OCH_3	4-F	2-OCH_3	H	A	$C_{16}H_{17}FO_3$	276,311	70	69,55	6,20	–	69,41	6.14	–
120	3-OH	4-F	2-OCH_3	H	B	$C_{15}H_{15}FO_3$	262,285	olaj	68,69	5,76	–	68,63	5.75	–
121	3-$OCOCH_3$	4-F	2-OCH_3	H	B	$C_{17}H_{17}FO_4$	304,323	63	67,096	5,63	–	67,16	5.70	–
122	4-CH_3	H	2-OH	H	A	$C_{15}H_{16}O_2$	228,294	<50	78,92	7,06	–	78,86	7.06	–
123	4-CH_3	H	2-$OCOCH_3$	H	A	$C_{17}H_{18}O_3$	270,33	olaj	75,53	6,71	–	75,31	6.55	–
124	4-CH_3	H	2-OCH_3	H	A	$C_{16H18}O_2$	242,32	olaj	79,30	7,48	–	79,28	7.40	–
125	H	4-F		H	A	$C_{24}H_{23}FO_6$	426,44	96	67,60	5,44	–	67,42	5.41	–
126	H	4-F		H	A	$C_{19}H_{21}FO_2$	300,378	olaj	75,97	7,04	–	75,78	6.96	–
127	H	4-F		H	A	$C_{23}H_{19}FO_5$	394,40	91	70,04	4,85	–	69,89	4.97	–
129	H	4-F		H	A	$C_{20}H_{17}ClFNO_3$	373,82	155	64,26	4,58	3,74	64,47	4.75	
130	H	4-F		H	A	$C_{21}H_{17}FO_3$	336,367	olaj	74,98	5,09	–	74,80	4,93	–
131	H	4-F		H	A	$C_{27}H_{19}Cl_2FO_5S$	545,419	128	59,46	3,51	–	59,41	3.62	–
132	H	4-F		H	A	$C_{20}H_{17}ClFNO_3$	373,82	125	64,26	4,58	3,74	64,29	4.53	3.72
133	H	4-F		H	A	$C_{24}ClFO_4$	428,89	olaj	67,21	5,17	–	67,12	5,26	–
134	H	4-F		H	A	$C_{14}H_{14}FO_5P$	312,23	82	53,86	4,52	–	53,71	4.62	–
135	5-CH_3	H			A	$C_{15}H_{17}O_5P$	308,269	104	58,44	5,55	–	58,32	5.67	–
136	H	4-F		H	A	$C_{20}H_{17}ClFNO_3$	373,82	152	64,26	4,58	3,74	64,12	4.64	3,66
137	H	4-F		H	A	$C_{22}H_{19}FO_4$	366,39	52	72,12	5,22	–	71,98	5.33	–
138	H	4-F		H	A	$C_{22}H_{18}ClFO_4$	400,84	70	65,92	4,52	–	65,83	4.64	–
139	H	4-F		H	A	$C_{22}H_{26}FNO_4$	387,45	78	68,20	6,76	3,61	68,04	6.79	3,62
140	3,6-$(OCH_3)_2$	H	2-OH	H	A	$C_{16}H_{18}O_4$	274,31	olaj	70,05	6,61	–	70,12	6.64	–
141	3,6-$(OCH_3)_2$	H	2-OCH_3	H	A	$C_{17}H_{20}O_4$	288,34	olaj	70,81	6,99	–	70,74	6.88	–
143	H	4-F	2-OCO_2H	H	A	$C_{16}H_{15}FO_4$	290,29	112	66,20	5,20	–	66,3	5.31	–
144	5-CH_2CO_2-CH_3	4-F	2-OH	H	C	$C_{17}H_{17}FO_4$	304,323	70	67,10	5,63	–	66,32	5.57	–
145	5-CH_2CO_2H	4-F	2-OH	H	C	$C_{16}H_5FO_4$	290,296	127	66,20	5,21	–	66,03	5.19	–
146	3,4-Cl_2	4-F	2-OH	H	C	$C_{14}H_{11}Cl_2FO_2$	301,15	68	55,83	3,68	–	55,77	3.69	–
147	3,4-Cl_2	4-F	2-O$CO2H$	H	B	$C_{16}H_{13}Cl_2FO_4$	359,19	105	53,50	3.64	–	53,41	3.68	–

Pld.	$(Z)_p$	$(Y)_n$	X	R	Eljárás	Összegképlet	Moltömeg	Op. (°C)	Elemanalízis					
									számított (%)			talált (%)		
									C	H	N	C	H	N
148	3,6-$(OCH_3)_2$	4-F	2-OH	H	A	$C_{16}H_{17}FO_4$	292,31	68	65,74	5,86	–	65,53	5,88	–
149	5-CH_3	4-F		H	A	$C_{15}H_{18}FPO_7$	344,26	63	52,28	5,22	–	52,03	4,95	–
150	5-CH_3	4-OH	2-OH	H	C	$C_{15}H_{16}O_3$	244,29	86	73,75	6,60	–	73,58	6,66	–
151	5-F	H	2-OH	H	C	$C_{14}H_{13}FO_3$	232,259	<50	72,40	5,64	–	72,29	5,76	–
152	5-Cl	4-F	2-OH	H	C	$C_{14}H_{12}ClO_2$	266,701	olaj	63,05	4,53	–	62,88	4,66	–
153	5-Cl	H	2-OH	H	C	$C_{14}H_{13}ClO_2$	248,709	olaj	67,61	5,27	–	67,45	5,40	–
160	H	3,4-F_2	2-OH	H	C	$C_{14}H_{12}F_2O_2$	250,251	<50	67,19	4,83	–	67,18	5,01	–
161	H	2,5-F_2	2-OH	H	C	$C_{14}H_{12}F_2O_2$	250,251	72	67,19	4,83	–	66,69	5,02	–
162	H	2,4-F_2	2-OH	H	C	$C_{14}H_{12}F_2O_2$	250,251	<50	67,19	4,83	–	67,22	4,99	–
163	5-$CONH_2$	4-F	2-OH	H	C	$C_{15}H_{14}FNO_3$	275,284	168	65,44	5,126	5,088	65,32	5,26	5,01
164	H	2-OH	2-OH	H	C	$C_{14}H_{14}O_3$	230,266	102	73,026	6,128	–	72,8	6,25	–
165	H	3-OCH_3	2-OH	H	C	$C_{15}H_{16}O_3$	244,293	olaj	73,75	6,6	–	73,87	6,74	–
166	H	3-OH	2-OH	H	C	$C_{14}H_{14}O_3$	230,266	86	73,02	6,12	–	72,83	6,32	–
167	3-OCH_3	4-F	4-$OCOCH_3$	H	B	$C_{17}H_{17}FO_4$	304,323	68	67,096	5,63	–	67,01	5,68	–
168	H	H	3-OCH_3	H	B	$C_{15}H_{16}O_2$	228,294	olaj	78,92	7,06	–	78,69	6,85	–
169	H	4-F	3-OCH_3	H	B	$C_{15}H_{15}FO_2$	246,294	olaj	73,15	6,14	–	72,98	6,01	–
170	H	H	2-OH	CH_3	C	$C_{15}H_{16}O_2$	228,294	olaj	78,92	7,06	–	78,76	7,21	–
171	H	H	2-$OCOCH_3$	CH_3	B	$C_{17}H_{18}O_3$	270,331	olaj	75,53	6,71	–	75,37	6,81	–
172	H	4-F	2-OH	CH_3	C	$C_{15}H_{15}FO_2$	246,286	olaj	73,15	6,14	–	73,01	6,03	–
173	H	4-F	2-$OCOCH_3$	CH_3	B	$C_{17}H_{17}FO_3$	288,323	olaj	70,82	5,94	–	70,88	6,07	–
174	H	4-F	3-OH	H	C	$C_{14}H_{13}FO_2$	232,26	64	72,40	5,64	–	72,38	5,55	–
175	H	4-F	3-$OCOCH_3$	H	B	$C_{16}H_{15}FO_3$	274,296	olaj	70,06	5,51	–	70,15	5,57	–
176	H	3-F	3-OCH_3	H	B	$C_{15}H_{15}FO_2$	246,284	olaj	73,15	6,14	–	73,07	5,99	–
177	H	2-$COCH_3$	3-OCH_3	H	B	$C_{17}H_{18}O_3$	270,331	78	75,53	6,71	–	75,53	6,92	
178	H	2-$CHOCH_3$	3-OCH	H	B	$C_{17,}H_{20}O_3$	272,347	39	74,97	7,40	–	74,77	7,38	–
180	H	4-F	3-OH	CH_3	C	$C_{15}H_{15}O_2F$	246,286	olaj	37,15	6,14	–	73,01	6,26	–
181	H	4-F	3-$OCOCH_3$	CH_3	B	$C_{17}H_{17}FO_3$	288,323	olaj	70,82	5,94	–	70,89	6,03	–
182	H	4-F	3-OCH_3	CH_3	B	$C_{16}H_{17}O_2F$	260,312	olaj	73,83	6,58	–	73,66	6,45	–
183	3-OCH_3	4-F	4-OH	H	C	$C_{15}H_{15}FO_3$	262,285	olaj	68,69	5,76	–	68,56	5,80	–

Példák	NMR adatok
12	3,11 t (2H); 4,25 t (2H); 6,7–7,4 m (10H)
13	2,26 s (3H); 2,98 s (2H); 4,1 t (2H); 6,7–7,3 m (9H)
14	1,2 t (3H); 2,52 q (2H); 2,94 t (2H); 4,02 t (2H); 6,62–7,4 m (9H)
15	1,27 q (6H); 2,8 sep (1H); 2,95 t (2H); 4,06 t (2H); 6,69–7,42 m (9H)
16	3,1 t (2H); 4,13 t (2H); 4,58 m (2H); 5,15–5,35 m (2H); 5,72,35 m (1H); 6,65–7,35 m (9H)
17	3,04 t (2H); 3,75 s (3H); 4,08 t (2H); 5,15–5,35 m (2H); 5,72–6,35 m (1H); 6,65–7,35 m (9H)
25	2,23 s (3H); 2,87 t (2H); 3,66 s (3H); 4,01 t (2H); 6,55–7,07 m (7H)
27	2,24 s (3H); 2,92 t (2H); 3,74 s (3H); 4,08 t (2H); 6,55–7,32 m (7H)
29	2,23 s (3H); 2,93 t (2H); 3,72 s (3H); 4,1 t (2H); 6,6–7,4 m (8H)
30	3,06 t (2H); 4,25 t (2H); 6,58–7,22 m (9H)
31	2,31 s (3H); 3,01 t (2H); 4,12 (2H); 6,65–7,52 m (8H)
32	3,06 t (2H); 4,18 t (2H); 6,53 s (1H); 6,67–7,38 m (8H)
33	2,31 s (3H); 3,00 t (2H); 4,11 (2H); 6,7–7,45 m (8H)
34	1,35 s (9H); 3,02 t (2H); 4,14 t (2H); 6,76–7,53 m (9H)
36	2,2 s (3H); 2,96 t (2H); 4,1 t (2H); 6,51–7,33 (9H)
37	2,28 s (3H); 2,34 (3H); 2,97 t (2H); 4,15 (2H); 6,76–7,49 m (8H)

Példák	NMR adatok
43	2,3 s (6H); 3 t (2H); 4,16 t (2H); 6,8–7,5 m (8H)
45	2,1 q (2H); 2,25 s (3H); 2,7–3,1 m (6H); 4,13 t (1H); 6,77–7,46 m (7H)
51	2,28 s (3H); 2,97 t (2H); 3,75 s (3H); 4,1 t (2H); 6,8–7,46 m (8H)
53	1,32 s (9H); 2,29 s (3H); 2,98 t (2H); 4,1 t (2H); 6,6–7,42 m (7H)
54	2,21 s (3H); 3,06 t (2H); 4,16 (2H); 6,57–7,2 m (8H)
55	2,24 s (3H); 2,29 s (3H); 3,91 t (2H); 4,06 t (2H); 6,58–7,22 m (7H)
62	2,28 s (3H); 3,1 t (2H); 4,24 t (2H); 6,68–7,4 m (9H)
63	2,24 s (3H); 2,97 t (2H); 4,09 t (2H); 6,63–7,48 m (8H)
65	2,25 s (3H); 2,92 t (2H); 4,08 t (2H); 5,1–5,56 m (2H); 5,76–6,36 m (1H); 6,5–7,45 m (8H)
68	3,07 t (2H); 3,82 s (3H); 4,1 t (2H); 6,62–7,42 m (8H)
69	3,08 t (2H); 3,8 s (3H); 3,85 s (3H); 4,15 t (2H); 6,72–7,26 m (7H)
73	3,02 t (2H); 3,75 s (3H); 4,23 t (2H); 6,42–7,32 m (7H); 7,66 s (1H)
80	1,25 d (6H); 3,06 t (2H); 3,22 sep (1H); 4,2 t (2H); 6,64–7,25 m (8H)
83	1,2 d (6H); 2,25 s (3H); 2,9 sep (1H); 2,94 t (2H); 4,07 t (2H); 6,63–7,28 m (7H)
85	2,2 s (3H); 2,25 s (3H); 2,96 t (2H); 4,06 t (2H); 6,65–7,4 m (8H)
86	0,96 t (3H); 1,66 m (2H); 2,65 t (2H); 3,09 t (2H); 4,21 t (2H); 6,5–7,2 m (8H)
87	0,94 t (3H); 1,53 m (2H); 2,3 s (3H); 2,42 t (2H); 2,9 t (2H); 4,05 t (2H); 6,6–7,25 m (7H)
88	1,3 t (3H); 3 t (2H); 3,91 q (2H); 4,12 t (2H); 6,37 s (1H); 6,53–7,1 m (7H)
89	1,37 t (3H); 2,24 s (3H); 2,94 t (2H); 4,02 q (2H); 4,09 t (2H); 6,62–7,12 m (7H)
93	1,2 t (3H); 2,28 s (3H); 3 t (2H); 3,53 s (3H); 4,1 (2H); 4,15 q (2H); 6,73–7,5 (8H)
97	3,06 t (2H); 3,51 s (2H); 3,63 s (3H); 3,78 s (3H); 4,12 t (2H); 6,7–7,4 (8H)
98	3,14 t (2H); 4,24 t (6H); 6,67–7,7 m (13H)
99	2,3 s (3H); 3,05 t (2H); 4,15 t (2H); 6,6–7,7 m (12H)
100	3,02 t (2H); 4,17 t (2H); 6,28–7,55 m (13H)
101	2,23 s (3H); 2,9 s (2H); 4,05 t (2H); 6,6–7,52 m (12H)
105	1,37 t (3H); 2,3 s (3H); 3 t (2H); 4,22 q (2H); 4,36 t (2H); 6,75–7,47 m (8H)
110	1,2 d (6H); 2,9 m (1H); 3,05 t (2H); 3,73 s (3H); 4,2 t (2H); 6,54–7,25 m (8H)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű (feniloxi-alkil-benzolok és bázisos sóik előállítására, a képletben

Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoport, 2–6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-oxi-csoport, karbamoilcsoport, 3–7 szénatomos alkenil-oxi-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy karboxilcsoporttal vagy egy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport szubsztituálva lehet, valamint fenilcsoport vagy fenoxicsoport,

p értéke 1 vagy 2, vagy

$(Z)_p$ jelentése együtt benzocsoport, 4,5-trimetiléncsoport vagy 4,5-etilén-dioxi-csoport,

X jelentése hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoport, 3–7 szénatomos alkenil-oxi-csoport, 1–6 szénatomos karboxi-alkoxi-csoport, 1–6 szénatomos alkán-szulfoniloxi-csoport, hidrogénszulfátcsoport, dihidrogénfoszfátcsoport vagy karbonil-oxi-csoport, amely az alábbiak szerint szubsztituálva van:

i) 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben karboxilcsoporttal, 1–6 szénatomos alkanoil-amino-csoporttal, fenoxicsoporttal, monohalogén-fenoxi-csoporttal vagy dihalogén-fenoxi-csoporttal szubsztituálva lehet, ahol a fenoxicsoport vagy halogénezett fenoxicsoport adott esetben még egy tienoilcsoportot is hordozhat,

ii) fenilcsoport, amely adott esetben egy-háromszorosan halogénatommal, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal, 2–6 szénatomos alkanoilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet,

iii) piridilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoport, 2–6 szénatomos alkanoilcsoport, 2–6 szénatomos alkanoil-oxicsoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy karboxilcsoporttal, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal vagy α helyzetben hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet,

n értéke 1, 2 vagy 3, vagy

$(Y)_n$ jelentése együtt 3,4-metilén-dioxi-csoport vagy benzo-csoport,

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, oxocsoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

azzal jellemezve, hogy

a) R jelentésében oxocsoportot, hidroxilcsoportot vagy hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállításához egy (II) általános képletű fenol-származékot, a képletben Z, X és p jelentése a fenti,

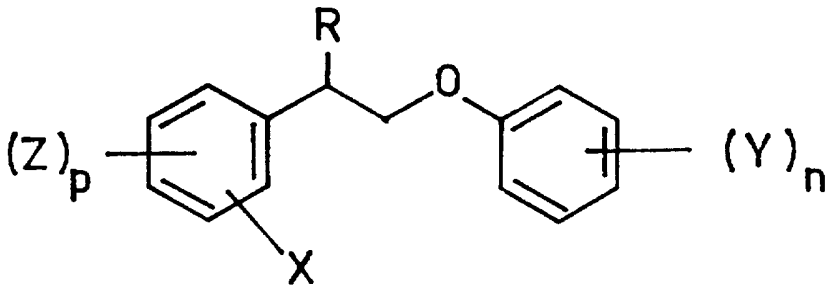
egy (III) általános képletű fenoxi-acetonitril-származékkal kondenzálunk, a képletben
Y és n jelentése a fenti,
savas katalizátor jelenlétében, majd kívánt esetben a kapott (IV) általános képletű etanon-származékot, a képletben
Z, Y, X, n és p jelentése a fenti,
- R jelentésében hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek előállításához alkálifém-hidriddel redukáljuk fémkatalizátor jelenlétében, vagy
- R jelentésében hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállításához egy 1–4 szénatomos alkil-klórformiáttal reagáltatjuk, és a kapott köztiterméket alkálifém-bórhidriddel redukáljuk,

b) egy (I) általános képletű vegyületet – ahol X jelentése hidroxilcsoport – X jelentésében hidroxilcsoporttól eltérő vegyületek előállításához lúgos közegben alkilezünk vagy alkenilezünk vagy egy megfelelő szulfonsavval, karbonsavval vagy foszforsavval acilezünk,
c) X jelentésében hidroxilcsoportot és R jelentésében oxocsoportot vagy hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállításához egy (V) általános képletű hidroxil-acetofenon-származék szabad hidroxilcsoportját könnyen lehasítható csoporttal védjük, a védett fenolszármazékot brómozószerrel a megfelelő α-bróm-keton-származékká alakítjuk, ezt egy (XIII) általános képletű fenol-származékkal kondenzáljuk, a képletben
Y és n jelentése a fenti,
a kapott (VI) általános képletű fenoxi-etanon-származékot, a képletben
Z, Y, p és n jelentése a fenti,
X jelentése védett hidroxilcsoport,
fémkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük, vagy savasan katalizáljuk, és a kapott (VI) általános képletű fenoxi-etanon-származékot, a képletben
Z, Y, p és n jelentése a fenti
X jelentése hidroxilcsoport,
redukálószerrel (VIII) általános képletű vegyületté redukáljuk, a képletben
Z, Y, n és p jelentése a fenti
X jelentése hidroxilcsoport,
d) X jelentésében hidroxilcsoportot és R jelentésében 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületek előállításához egy (VI) általános képletű fenoxi-etanon-származékot, a képletben
Y, Z, n és p jelentése a fenti,
X jelentése védett hidroxilcsoport,
Wittig-reakcióval egy triaril-(1–4 szénatomos alkil)-foszfónium-bromiddal egy (IX) általános képletű etilén-származékká alakítunk, a képletben
Z, Y, n és p jelentése a fenti,
R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
X jelentése védett hidroxilcsoport,
és ezt fémkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük,
e) X jelentésében hidroxilcsoportot és R jelentésében hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületek előállításához egy (XII) általános képletű hidroxi-fenil-alkanol-származék hidroxilcsoportját, a képletben
Z és p jelentése a fenti,
R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
X jelentése hidroxilcsoport,
könnyen lehasadó reagenssel védjük, a védett származékot egy (XIII) általános képletű fenol-származékkal reagáltatjuk, a képletben
Y és n jelentése a fenti,
és a kapott (XIV) általános képletű feniloxi-etil-származék védőcsoportját, a képletben
Y, Z n és p jelentése a fenti,
R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
X jelentése védett hidroxilcsoport,
lúgos körülmények között eltávolítjuk,
és a fenti eljárások bármelyikével kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben bázisos sóvá alakítjuk.

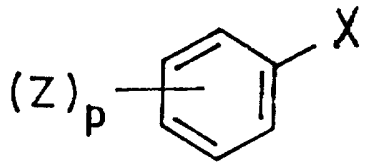
2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, a képletben X, Y, Z, R, n és p jelentése az 1. igénypontban megadott, gyógyszerészeti hordozóanyaggal és/vagy gyógyszerészetben alkalmazható egyéb segédanyaggal keverünk, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a keveréket parenterálisan, rektálisan, nyálkahártyán keresztül vagy perkután adagolható gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

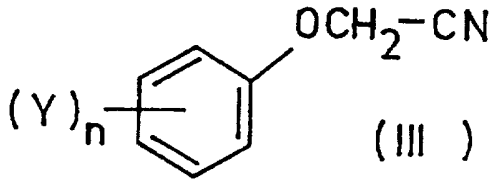
4. A 2. vagy 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a hatóanyagot dózisegységenként 1–200 mg mennyiségben alkalmazzuk.



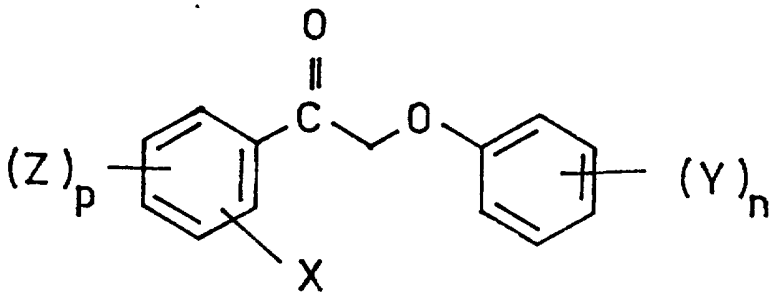
(I)



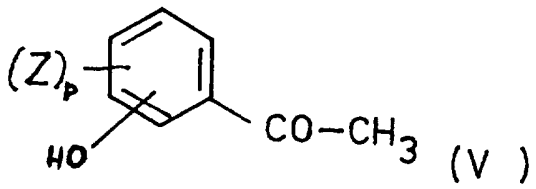
(II)



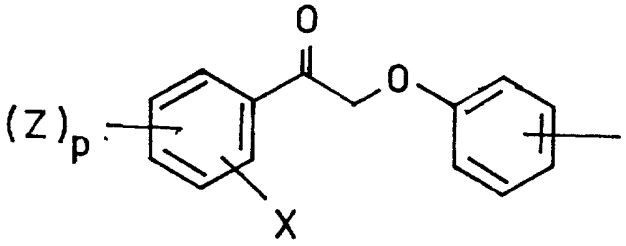
(III)



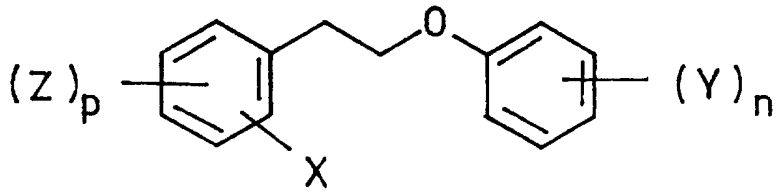
(IV)



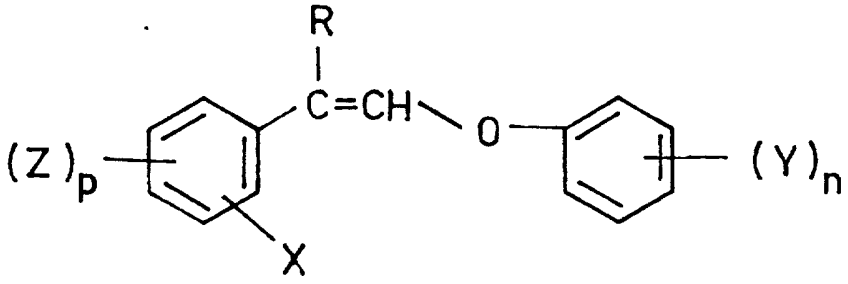
(V)



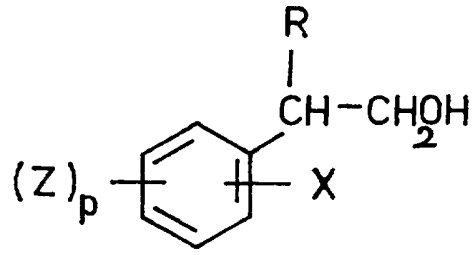
(VI)



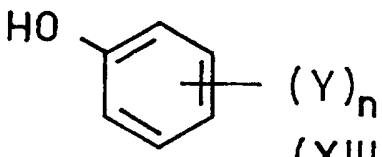
(VIII)



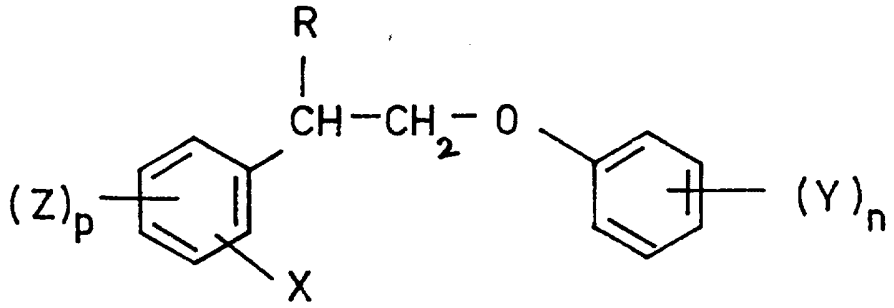
(IX)



(XII)



(XIII)



(XIV)